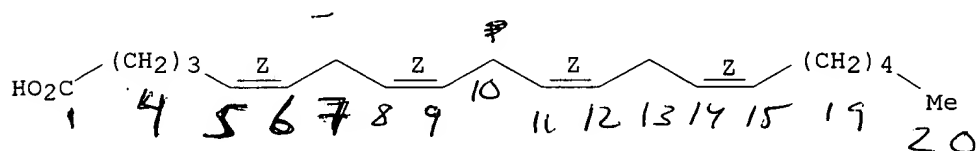


L3 ANSWER 1 OF 1 REGISTRY COPYRIGHT 2003 ACS on STN  
 RN 506-32-1 REGISTRY  
 CN 5,8,11,14-Eicosatetraenoic acid, (5Z,8Z,11Z,14Z)- (9CI) (CA INDEX NAME)  
 OTHER CA INDEX NAMES:  
 CN 5,8,11,14-Eicosatetraenoic acid, (all-Z)- (8CI)  
 OTHER NAMES:  
 CN (all-Z)-5,8,11,14-Eicosatetraenoic acid  
 CN 5,8,11,14-all-cis-Eicosatetraenoic acid  
 CN 5-cis,8-cis,11-cis,14-cis-Eicosatetraenoic acid  
 CN 5Z,8Z,11Z,14Z-Eicosatetraenoic acid  
 CN all-cis-5,8,11,14-Eicosatetraenoic acid  
 CN arachidonate  
 CN **Arachidonic acid**  
 CN cis-DELTA.5,8,11,14-Eicosatetraenoic acid  
 FS STEREOSEARCH  
 DR 10417-93-3, 929-92-0  
 MF C20 H32 O2  
 CI COM  
 LC STN Files: ADISNEWS, AGRICOLA, ANABSTR, BEILSTEIN\*, BIOBUSINESS,  
 BIOSIS,  
 BIOTECHNO, CA, CABA, CANCERLIT, CAOLD, CAPLUS, CASREACT, CBNB, CEN,  
 CHEMCATS, CHEMINFORMRX, CHEMLIST, CIN, CSCHM, CSNB, DDFU, DETHERM\*,  
 DIOGENES, DRUGU, EMBASE, GMELIN\*, HODOC\*, IFICDB, IFIPAT, IFIUDB, IPA,  
 MEDLINE, MRCK\*, NAPRALERT, NIOSHTIC, PROMT, RTECS\*, SPECINFO,  
 TOXCENTER,  
 USPAT2, USPATFULL, VETU, VTB  
 (\*File contains numerically searchable property data)  
 Other Sources: EINECS\*\*  
 (\*\*Enter CHEMLIST File for up-to-date regulatory information)  
 Double bond geometry as shown.



\*\*PROPERTY DATA AVAILABLE IN THE 'PROP' FORMAT\*\*

26600 REFERENCES IN FILE CA (1907 TO DATE)  
 2216 REFERENCES TO NON-SPECIFIC DERIVATIVES IN FILE CA  
 26634 REFERENCES IN FILE CAPLUS (1907 TO DATE)  
 132 REFERENCES IN FILE CAOLD (PRIOR TO 1967)

L36 ANSWER 4 OF 4 CAPLUS COPYRIGHT 2003 ACS on STN

ACCESSION NUMBER: 1998:460686 CAPLUS

DOCUMENT NUMBER: 129:197701

TITLE: The endogenous cannabinoid anandamide inhibits human breast cancer cell proliferation

AUTHOR(S): De Petrocellis, Luciano; Melck, Dominique; Palmisano, Antonella; Bisogno, Tiziana; Laezza, Chiara; Bifulco, Maurizio; Di Marzo, Vincenzo

CORPORATE SOURCE: Istituto di Cibernetica, Consiglio Nazionale delle Ricerche, Naples, 80072, Italy

SOURCE: Proceedings of the National Academy of Sciences of the

United States of America (1998), 95(14), 8375-8380  
CODEN: PNASAG; ISSN: 0027-8424

PUBLISHER: National Academy of Sciences

DOCUMENT TYPE: Journal

LANGUAGE: English

REFERENCE COUNT: 44 THERE ARE 44 CITED REFERENCES AVAILABLE FOR THIS

RECORD. ALL CITATIONS AVAILABLE IN THE RE

FORMAT

=>

=> d 4 ab

L36 ANSWER 4 OF 4 CAPLUS COPYRIGHT 2003 ACS on STN

AB Anandamide was the first brain metabolite shown to act as a ligand of "central" CB1 cannabinoid receptors. Here we report that the endogenous cannabinoid potently and selectively inhibits the proliferation of human breast cancer cells in vitro. Anandamide dose-dependently inhibited the proliferation of MCF-7 and EFM-19 cells with IC50 values between 0.5 and 1.5  $\mu$ M and 83-92% maximal inhibition at 5-10  $\mu$ M. The proliferation of several other nonmammary tumoral cell lines was not affected by 10  $\mu$ M anandamide. The anti-proliferative effect of anandamide was not

due

to toxicity or to apoptosis of cells but was accompanied by a redn. of cells in the S phase of the cell cycle. A stable analog of anandamide (R)-methanandamide, another endogenous cannabinoid, 2-arachidonoylglycerol, and the synthetic cannabinoid HU-210 also inhibited EFM-19 cell proliferation, whereas arachidonic acid was much less effective. These cannabimimetic substances displaced the binding of the selective cannabinoid agonist [3H] CP 55,940 to EFM-19 membranes with an order of potency identical to that obsd. for the inhibition of EFM-19

cell

proliferation. Moreover, anandamide cytostatic effect was inhibited by the selective CB1 receptor antagonist SR 141716A. Cell proliferation was arrested by a prolactin mAb and enhanced by exogenous human prolactin, whose mitogenic action was reverted by very low (0.1-0.5  $\mu$ M) doses of anandamide. Anandamide suppressed the levels of the long form of the prolactin receptor in both EFM-19 and MCF-7 cells, as well as a typical prolactin-induced response, i.e., the expression of the breast cancer

cell

susceptibility gene brcal. These data suggest that anandamide blocks human breast cancer cell proliferation through CB1-like receptor-mediated inhibition of endogenous prolactin action at the level of prolactin

receptor.

---

1-3, 5, 12-14, 16, 17

21

2  
4, 7, 8, 9  
15, 18, 20, 22

Completed  
Rush

=> d 113 ibib ab hitstr

L13 ANSWER 1 OF 1 CAPLUS COPYRIGHT 2003 ACS on STN

ACCESSION NUMBER: 1996:618912 CAPLUS

DOCUMENT NUMBER: 126:365

TITLE: Head Group Analogs of Arachidonylethanolamide, the Endogenous Cannabinoid Ligand

AUTHOR(S): Khanolkar, Atmaram D.; Abadji, Vasiliki; Lin, Sonyuan;

CORPORATE SOURCE: Hill, W. Adam G.; Taha, Gihan; Abouzid, Khaled; Meng, Zhaoxing; Fan, Pusheng; Makriyannis, Alexandros  
Department of Pharmaceutical Sciences, University of Connecticut, Storrs, CT, 06269, USA

SOURCE: Journal of Medicinal Chemistry (1996), 39(22), 4515-4519

CODEN: JMCMAR; ISSN: 0022-2623

PUBLISHER: American Chemical Society

DOCUMENT TYPE: Journal

LANGUAGE: English

AB Several analogs of an endogenous cannabimimetic, arachidonylethanolamide (anandamide), were synthesized to study the structural requirements of the

ethanolamide head group. CB1 receptor affinities of the analogs were evaluated by a std. receptor binding assay using tritiated CP-55,940 as the radioligand and compared to anandamide which was shown to have a Ki of

78 nM. Replacement of the amide carbonyl oxygen by a sulfur atom had a detrimental effect on the CB1 affinity. The thio analogs of both anandamide and (R)-methanandamide showed very weak affinity for CB1. The secondary nature of the amidic nitrogen was also shown to be important

for affinity, indicating a possible hydrogen-bonding interaction between the amide NH and the receptor. Introduction of a phenolic moiety in the head group resulted in the loss of receptor affinity except when a methylene spacer was introduced between the amidic nitrogen and the phenol. A select group of analogs were also tested for their affinity for the CB2 receptor using a mouse spleen prepn. and were found to possess low affinities for the CB2 sites. Notably, anandamide and (R)-methanandamide demonstrated high selectivity for the CB1 receptor. Overall, the data presented here show that structural requirements of the head group of anandamide are rather stringent.

IT 183718-67-4P

RL: BPR (Biological process); BSU (Biological study, unclassified); SPN (Synthetic preparation); BIOL (Biological study); PREP (Preparation);

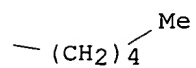
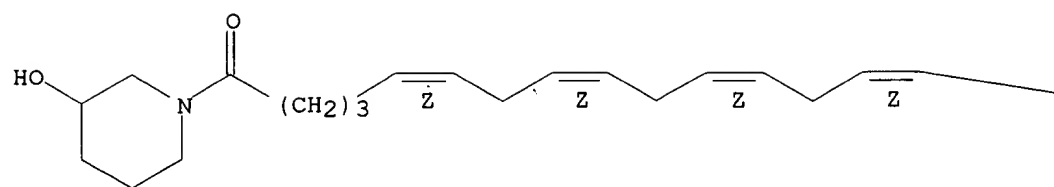
PROC (Process)

(head group analogs of arachidonylethanolamide, the endogenous cannabinoid ligand)

RN 183718-67-4 CAPLUS

CN 3-Piperidinol, 1-[(5Z, 8Z, 11Z, 14Z)-1-oxo-5, 8, 11, 14-eicosatetraenyl]- (9CI)  
(CA INDEX NAME)

Double bond geometry as shown.



L36 ANSWER 4 OF 4 CAPLUS COPYRIGHT 2003 ACS on STN

ACCESSION NUMBER: 1998:460686 CAPLUS

DOCUMENT NUMBER: 129:197701

TITLE: The endogenous cannabinoid anandamide inhibits human breast cancer cell proliferation

AUTHOR(S): De Petrocellis, Luciano; Melck, Dominique; Palmisano, Antonella; Bisogno, Tiziana; Laezza, Chiara; Bifulco, Maurizio; Di Marzo, Vincenzo

CORPORATE SOURCE: Istituto di Cibernetica, Consiglio Nazionale delle Ricerche, Naples, 80072, Italy

SOURCE: Proceedings of the National Academy of Sciences of the

United States of America (1998), 95(14), 8375-8380

CODEN: PNASA6; ISSN: 0027-8424

PUBLISHER: National Academy of Sciences

DOCUMENT TYPE: Journal

LANGUAGE: English

AB Anandamide was the first brain metabolite shown to act as a ligand of "central" CB1 cannabinoid receptors. Here we report that the endogenous cannabinoid potently and selectively inhibits the proliferation of human breast cancer cells in vitro. Anandamide dose-dependently inhibited the proliferation of MCF-7 and EFM-19 cells with IC50 values between 0.5 and 1.5 .mu.M and 83-92% maximal inhibition at 5-10 .mu.M. The proliferation of several other nonmammary tumoral cell lines was not affected by 10 .mu.M anandamide. The anti-proliferative effect of anandamide was not

due

to toxicity or to apoptosis of cells but was accompanied by a redn. of cells in the S phase of the cell cycle. A stable analog of anandamide (R)-methanandamide, another endogenous cannabinoid, 2-arachidonoylglycerol, and the synthetic cannabinoid HU-210 also inhibited EFM-19 cell proliferation, whereas arachidonic acid was much less effective. These cannabimimetic substances displaced the binding of the selective cannabinoid agonist [3H] CP 55,940 to EFM-19 membranes with an order of potency identical to that obsd. for the inhibition of EFM-19

cell

proliferation. Moreover, anandamide cytostatic effect was inhibited by the selective CB1 receptor antagonist SR 141716A. Cell proliferation was arrested by a prolactin mAb and enhanced by exogenous human prolactin, whose mitogenic action was reverted by very low (0.1-0.5 .mu.M) doses of anandamide. Anandamide suppressed the levels of the long form of the prolactin receptor in both EFM-19 and MCF-7 cells, as well as a typical prolactin-induced response, i.e., the expression of the breast cancer

cell

susceptibility gene brcal. These data suggest that anandamide blocks human breast cancer cell proliferation through CB1-like receptor-mediated inhibition of endogenous prolactin action at the level of prolactin receptor.

IT 53847-30-6

RL: BAC (Biological activity or effector, except adverse); BSU

(Biological

study, unclassified); BIOL (Biological study)

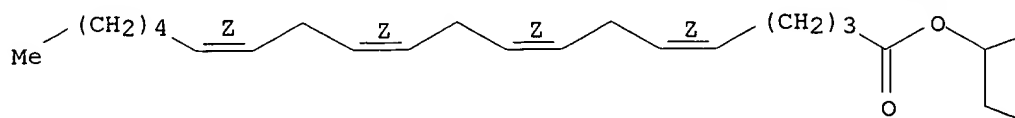
(endogenous cannabinoid **anandamide** inhibits human breast cancer cell proliferation)

RN 53847-30-6 CAPLUS

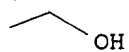
CN 5,8,11,14-Eicosatetraenoic acid, 2-hydroxy-1-(hydroxymethyl)ethyl ester, (5Z,8Z,11Z,14Z)- (9CI) (CA INDEX NAME)

Double bond geometry as shown.

PAGE 1-A



PAGE 1-B



REFERENCE COUNT:  
THIS  
FORMAT

44

THERE ARE 44 CITED REFERENCES AVAILABLE FOR  
RECORD. ALL CITATIONS AVAILABLE IN THE RE

~~4~~

L36 ANSWER 4 OF 4 CAPLUS COPYRIGHT 2003 ACS on STN

ACCESSION NUMBER: 1998:460686 CAPLUS

DOCUMENT NUMBER: 129:197701

TITLE: The endogenous cannabinoid anandamide inhibits human breast cancer cell proliferation

AUTHOR(S): De Petrocellis, Luciano; Melck, Dominique; Palmisano, Antonella; Bisogno, Tiziana; Laezza, Chiara; Bifulco, Maurizio; Di Marzo, Vincenzo

CORPORATE SOURCE: Istituto di Cibernetica, Consiglio Nazionale delle Ricerche, Naples, 80072, Italy

SOURCE: Proceedings of the National Academy of Sciences of the

United States of America (1998), 95(14), 8375-8380

CODEN: PNASA6; ISSN: 0027-8424

PUBLISHER: National Academy of Sciences

DOCUMENT TYPE: Journal

LANGUAGE: English

AB Anandamide was the first brain metabolite shown to act as a ligand of "central" CB1 cannabinoid receptors. Here we report that the endogenous cannabinoid potently and selectively inhibits the proliferation of human breast cancer cells in vitro. Anandamide dose-dependently inhibited the proliferation of MCF-7 and EFM-19 cells with IC50 values between 0.5 and 1.5 .mu.M and 83-92% maximal inhibition at 5-10 .mu.M. The proliferation of several other nonmammary tumoral cell lines was not affected by 10 .mu.M anandamide. The anti-proliferative effect of anandamide was not

due

to toxicity or to apoptosis of cells but was accompanied by a redn. of cells in the S phase of the cell cycle. A stable analog of anandamide (R)-methanandamide, another endogenous cannabinoid, 2-arachidonoylglycerol, and the synthetic cannabinoid HU-210 also inhibited EFM-19 cell proliferation, whereas arachidonic acid was much less effective. These cannabimimetic substances displaced the binding of the selective cannabinoid agonist [3H] CP 55,940 to EFM-19 membranes with an order of potency identical to that obsd. for the inhibition of EFM-19

cell

proliferation. Moreover, anandamide cytostatic effect was inhibited by the selective CB1 receptor antagonist SR 141716A. Cell proliferation was arrested by a prolactin mAb and enhanced by exogenous human prolactin, whose mitogenic action was reverted by very low (0.1-0.5 .mu.M) doses of anandamide. Anandamide suppressed the levels of the long form of the prolactin receptor in both EFM-19 and MCF-7 cells, as well as a typical prolactin-induced response, i.e., the expression of the breast cancer

cell

susceptibility gene brcal. These data suggest that anandamide blocks human breast cancer cell proliferation through CB1-like receptor-mediated inhibition of endogenous prolactin action at the level of prolactin receptor.

IT 53847-30-6

RL: BAC (Biological activity or effector, except adverse); BSU (Biological

study, unclassified); BIOL (Biological study)

(endogenous cannabinoid **anandamide** inhibits **human** breast cancer cell proliferation)

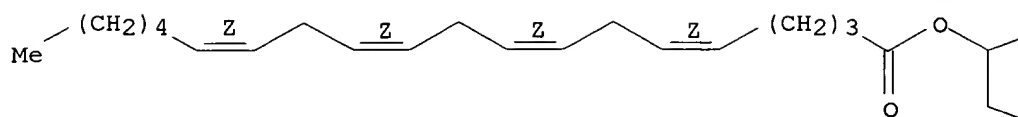
RN 53847-30-6 CAPLUS

CN 5,8,11,14-Eicosatetraenoic acid, 2-hydroxy-1-(hydroxymethyl)ethyl ester, (5Z,8Z,11Z,14Z)- (9CI) (CA INDEX NAME)

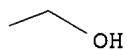


Double bond geometry as shown.

PAGE 1-A



PAGE 1-B



REFERENCE COUNT:  
THIS  
FORMAT

44

THERE ARE 44 CITED REFERENCES AVAILABLE FOR  
RECORD. ALL CITATIONS AVAILABLE IN THE RE

L13 ANSWER 1 OF 1 CAPLUS COPYRIGHT 2003 ACS on STN  
 ACCESSION NUMBER: 1996:618912 CAPLUS  
 DOCUMENT NUMBER: 126:365  
 TITLE: Head Group Analogs of Arachidonylethanolamide, the  
 Endogenous Cannabinoid Ligand  
 AUTHOR(S): Khanolkar, Atmaram D.; Abadji, Vasiliki; Lin,  
 Sonyuan;  
 CORPORATE SOURCE: Hill, W. Adam G.; Taha, Gihan; Abouzid, Khaled; Meng,  
 Zhaoxing; Fan, Pusheng; Makriyannis, Alexandros  
 Department of Pharmaceutical Sciences, University of  
 Connecticut, Storrs, CT, 06269, USA  
 SOURCE: Journal of Medicinal Chemistry (1996), 39(22),  
 4515-4519  
 CODEN: JMCMAR; ISSN: 0022-2623  
 PUBLISHER: American Chemical Society  
 DOCUMENT TYPE: Journal  
 LANGUAGE: English

=> d ab

L13 ANSWER 1 OF 1 CAPLUS COPYRIGHT 2003 ACS on STN  
 AB Several analogs of an endogenous cannabimimetic, arachidonylethanolamide  
 (anandamide), were synthesized to study the structural requirements of  
 the  
 ethanolamide head group. CB1 receptor affinities of the analogs were  
 evaluated by a std. receptor binding assay using tritiated CP-55,940 as  
 the radioligand and compared to anandamide which was shown to have a Ki  
 of  
 78 nM. Replacement of the amide carbonyl oxygen by a sulfur atom had a  
 detrimental effect on the CB1 affinity. The thio analogs of both  
 anandamide and (R)-methanandamide showed very weak affinity for CB1. The  
 secondary nature of the amidic nitrogen was also shown to be important  
 for  
 affinity, indicating a possible hydrogen-bonding interaction between the  
 amide NH and the receptor. Introduction of a phenolic moiety in the head  
 group resulted in the loss of receptor affinity except when a methylene  
 spacer was introduced between the amidic nitrogen and the phenol. A  
 select group of analogs were also tested for their affinity for the CB2  
 receptor using a mouse spleen prepn. and were found to possess low  
 affinities for the CB2 sites. Notably, anandamide and (R)-methanandamide  
 demonstrated high selectivity for the CB1 receptor. Overall, the data  
 presented here show that structural requirements of the head group of  
 anandamide are rather stringent.

RECORD. ALL CITATIONS AVAILABLE IN THE RE

FORMAT

L6 ANSWER 2 OF 2 CAPLUS COPYRIGHT 2003 ACS on STN  
ACCESSION NUMBER: 1999:314488 CAPLUS  
DOCUMENT NUMBER: 131:100242  
TITLE: Structural determinants for recognition and  
translocation by the anandamide transporter  
AUTHOR(S): Piomelli, D.; Beltramo, M.; Glasnapp, S.; Lin, S. Y.;  
Goutopoulos, A.; Xie, Xiang-Qun; Makriyannis, A.  
CORPORATE SOURCE: The Neurosciences Institute, San Diego, CA, 92121,  
USA  
SOURCE: Proceedings of the National Academy of Sciences of  
the United States of America (1999), 96(10), 5802-5807  
CODEN: PNASA6; ISSN: 0027-8424  
PUBLISHER: National Academy of Sciences  
DOCUMENT TYPE: Journal  
LANGUAGE: English  
REFERENCE COUNT: 31 THERE ARE 31 CITED REFERENCES AVAILABLE FOR  
THIS

RECORD. ALL CITATIONS AVAILABLE IN THE RE

FORMAT

=>

=> d 2 ab

L6 ANSWER 2 OF 2 CAPLUS COPYRIGHT 2003 ACS on STN  
AB The biol. actions of anandamide (arachidonylethanolamide), an endogenous  
cannabinoid lipid, are terminated by a two-step inactivation process  
consisting of carrier-mediated uptake and intracellular hydrolysis.  
Anandamide uptake in neurons and astrocytes is mediated by a  
high-affinity, Na<sup>+</sup>-independent transporter that is selectively inhibited  
by N-(4-hydroxyphenyl)-arachidonamide (AM404). In the present study, we  
examd. the structural determinants governing recognition and  
translocation  
of substrates by the anandamide transporter constitutively expressed in a  
human astrocytoma cell line. Competition expts. with a select group of  
analogs suggest that substrate recognition by the transporter is favored  
by a polar nonionizable head group of defined stereochem. configuration  
contg. a hydroxyl moiety at its distal end. The secondary carboxamide  
group interacts favorably with the transporter, but may be replaced with  
either a tertiary amide or an ester, suggesting that it may serve as  
hydrogen acceptor. Thus, 2-arachidonylglycerol, a putative endogenous  
cannabinoid ester, also may serve as a substrate for the transporter.  
Substrate recognition requires the presence of at least one cis double  
bond situated at the middle of the fatty acid carbon chain, indicating a  
preference for ligands whose hydrophobic tail can adopt a bent U-shaped  
conformation. On the other hand, uptake expts. with radioactively  
labeled  
substrates show that no fewer than four cis nonconjugated double bonds  
are  
required for optimal translocation across the cell membrane, suggesting  
that substrates are transported in a folded hairpin conformation. These  
results outline the general structural requisites for anandamide  
transport

and may assist in the development of selective inhibitors with potential  
clin. applications.

L23 ANSWER 3 OF 8 CAPLUS COPYRIGHT 2003 ACS on STN  
ACCESSION NUMBER: 1998:288976 CAPLUS  
DOCUMENT NUMBER: 129:49746  
TITLE: Chemical requirements for inhibition of gap junction  
communication by the biologically active lipid  
oleamide  
AUTHOR(S): Boger, Dale L.; Patterson, Jean E.; Guan, Xiaojun;  
Cravatt, Benjamin F.; Lerner, Richard A.; Gilula,  
Norton B.  
CORPORATE SOURCE: Department of Chemistry and the Skaggs Institute for  
Chemical Biology, The Scripps Research Institute, La  
Jolla, CA, 92037, USA  
SOURCE: Proceedings of the National Academy of Sciences of  
the  
United States of America (1998), 95(9), 4810-4815  
CODEN: PNASA6; ISSN: 0027-8424  
PUBLISHER: National Academy of Sciences  
DOCUMENT TYPE: Journal  
LANGUAGE: English  
REFERENCE COUNT: 48 THERE ARE 48 CITED REFERENCES AVAILABLE FOR  
THIS  
RECORD. ALL CITATIONS AVAILABLE IN THE RE  
FORMAT

L23 ANSWER 4 OF 8 CAPLUS COPYRIGHT 2003 ACS on STN  
ACCESSION NUMBER: 1998:267241 CAPLUS  
DOCUMENT NUMBER: 129:36674  
TITLE: Structural requirements for 5-HT<sub>2A</sub> and 5-HT<sub>1A</sub>  
serotonin receptor potentiation by the biologically  
active lipid oleamide  
AUTHOR(S): Boger, Dale L.; Patterson, Jean E.; Jin, Qing  
CORPORATE SOURCE: Department of Chemistry and the Skaggs Institute for  
Chemical Biology, The Scripps Research Institute, La  
Jolla, CA, 92037, USA  
SOURCE: Proceedings of the National Academy of Sciences of  
the  
United States of America (1998), 95(8), 4102-4107  
CODEN: PNASA6; ISSN: 0027-8424  
PUBLISHER: National Academy of Sciences  
DOCUMENT TYPE: Journal  
LANGUAGE: English  
REFERENCE COUNT: 39 THERE ARE 39 CITED REFERENCES AVAILABLE FOR  
THIS  
RECORD. ALL CITATIONS AVAILABLE IN THE RE  
FORMAT

L23 ANSWER 5 OF 8 CAPLUS COPYRIGHT 2003 ACS on STN  
ACCESSION NUMBER: 1995:559571 CAPLUS  
DOCUMENT NUMBER: 123:25195  
TITLE: Pharmacological and behavioral evaluation of  
alkylated  
anandamide analogs  
AUTHOR(S): Adams, Irma B.; Ryan, William; Singer, Michael;  
Razdan, Raj K.; Compton, David R.; Martin, Billy R.  
CORPORATE SOURCE: Dep. Pharmacology Toxicology, Medical College  
Virginia, Virginia Commonwealth University, Richmond,  
VA, 23298-0613, USA

SOURCE: Life Sciences (1995), 56(23/24), 2041-8  
CODEN: LIFSAK; ISSN: 0024-3205  
PUBLISHER: Elsevier  
DOCUMENT TYPE: Journal  
LANGUAGE: English

L23 ANSWER 6 OF 8 CAPLUS COPYRIGHT 2003 ACS on STN  
ACCESSION NUMBER: 1976:25765 CAPLUS  
DOCUMENT NUMBER: 84:25765  
TITLE: Synthesis of lysophosphatidylethanolamine analogs  
that

inhibit renin activity  
AUTHOR(S): Turcotte, Joseph G.; Yu, Cheng-Sein; Lee, Hwei-Ling;  
Pavanaram, Sripada K.; Sen, Subha; Smeby, Robert R.  
CORPORATE SOURCE: Coll. Pharm., Univ. Rhode Island, Kingston, RI, USA  
SOURCE: Journal of Medicinal Chemistry (1975), 18(12),  
1184-90

CODEN: JMCMAR; ISSN: 0022-2623  
DOCUMENT TYPE: Journal  
LANGUAGE: English

L23 ANSWER 7 OF 8 USPATFULL on STN  
ACCESSION NUMBER: 2002:61314 USPATFULL  
TITLE: Novel treatment for cough  
INVENTOR(S): Piomelli, Daniele, Irvine, CA, UNITED STATES

	NUMBER	KIND	DATE
PATENT INFORMATION:	US 2002035150	A1	20020321
APPLICATION INFO.:	US 2001-864920	A1	20010523 (9)

	NUMBER	DATE
PRIORITY INFORMATION:	US 2000-206591P	20000523 (60)
DOCUMENT TYPE:	Utility	
FILE SEGMENT:	APPLICATION	
LEGAL REPRESENTATIVE:	MI K. KIM, Fish & Richardson P.C., 4350 La Jolla Village Drive, Suite 500, San Diego, CA, 92122	
NUMBER OF CLAIMS:	34	
EXEMPLARY CLAIM:	1	
NUMBER OF DRAWINGS:	12 Drawing Page(s)	
LINE COUNT:	1210	
CAS INDEXING IS AVAILABLE FOR THIS PATENT.		

L23 ANSWER 8 OF 8 USPATFULL on STN  
ACCESSION NUMBER: 2001:97953 USPATFULL  
TITLE: Inhibitors of gap junction communication  
INVENTOR(S): Boger, Dale L., La Jolla, CA, United States  
Gilula, Norton B., La Jolla, CA, United States  
Lerner, Richard A., La Jolla, CA, United States  
Cravatt, Benjamin F., La Jolla, CA, United States  
PATENT ASSIGNEE(S): The Scripps Research Institute, La Jolla, CA, United  
States (U.S. corporation)

	NUMBER	KIND	DATE
PATENT INFORMATION:	US 6251931	B1	20010626
	WO 9926584		19990603
APPLICATION INFO.:	US 2000-529909		20000419 (9)
	WO 1998-US24913		19981124
			20000419 PCT 371 date
			20000419 PCT 102(e) date
DOCUMENT TYPE:	Utility		
FILE SEGMENT:	GRANTED		
PRIMARY EXAMINER:	Carr, Deborah D.		

LEGAL REPRESENTATIVE: Northrup, Thomas E.  
NUMBER OF CLAIMS: 2  
EXEMPLARY CLAIM: 1  
NUMBER OF DRAWINGS: 22 Drawing Figure(s); 22 Drawing Page(s)  
LINE COUNT: 2733  
CAS INDEXING IS AVAILABLE FOR THIS PATENT.

=> d ibib 3-8 ab

L23 ANSWER 3 OF 8 CAPLUS COPYRIGHT 2003 ACS on STN

ACCESSION NUMBER: 1998:288976 CAPLUS

DOCUMENT NUMBER: 129:49746

TITLE: Chemical requirements for inhibition of gap junction communication by the biologically active lipid oleamide

AUTHOR(S): Boger, Dale L.; Patterson, Jean E.; Guan, Xiaojun; Cravatt, Benjamin F.; Lerner, Richard A.; Gilula, Norton B.

CORPORATE SOURCE: Department of Chemistry and the Skaggs Institute for Chemical Biology, The Scripps Research Institute, La Jolla, CA, 92037, USA

SOURCE: Proceedings of the National Academy of Sciences of the

United States of America (1998), 95(9), 4810-4815

CODEN: PNASA6; ISSN: 0027-8424

PUBLISHER: National Academy of Sciences

DOCUMENT TYPE: Journal

LANGUAGE: English

AB Oleamide is an endogenous fatty acid primary amide that possesses sleep-inducing properties in **animals** and has been shown to effect serotonergic systems and block gap junction communication in a structurally specific manner. Herein, the structural features of oleamide required for inhibition of the gap junction-mediated chem. and elec. transmission in **rat** glial cells are defined. The effective inhibitors fall into two classes of fatty acid primary amides of which oleamide and arachidonamide are the prototypical members. Of these two, oleamide constitutes the most effective, and its structural requirements for inhibition of the gap junction are well defined. It requires a chain length of 16-24 carbons of which 16-18 carbons appears optimal, a polarized terminal carbonyl group capable of accepting but not necessarily donating a hydrogen bond, a .DELTA.9 cis double bond, and a hydrophobic Me terminus. Within these constraints, a range of modifications are possible, many of which may be expected to improve in vivo properties. A select set of agents has been identified that serves both as oleamide agonists and as inhibitors of fatty acid amide hydrolase, which is responsible for the rapid inactivation of oleamide.

REFERENCE COUNT: 48 THERE ARE 48 CITED REFERENCES AVAILABLE FOR THIS

RECORD. ALL CITATIONS AVAILABLE IN THE RE

FORMAT

L23 ANSWER 4 OF 8 CAPLUS COPYRIGHT 2003 ACS on STN

ACCESSION NUMBER: 1998:267241 CAPLUS

DOCUMENT NUMBER: 129:36674

TITLE: Structural requirements for 5-HT<sub>2A</sub> and 5-HT<sub>1A</sub> serotonin receptor potentiation by the biologically active lipid oleamide

AUTHOR(S): Boger, Dale L.; Patterson, Jean E.; Jin, Qing

CORPORATE SOURCE: Department of Chemistry and the Skaggs Institute for



Chemical Biology, The Scripps Research Institute, La Jolla, CA, 92037, USA

SOURCE: Proceedings of the National Academy of Sciences of the

United States of America (1998), 95(8), 4102-4107  
CODEN: PNASA6; ISSN: 0027-8424

PUBLISHER: National Academy of Sciences  
DOCUMENT TYPE: Journal  
LANGUAGE: English

AB Oleamide is an endogenous fatty acid primary amide that possesses sleep-inducing properties in **animals** and that has been shown to effect serotonergic receptor responses and block gap junction communication. Herein, the potentiation of the 5-HT<sub>1A</sub> receptor response is disclosed, and a study of the structural features of oleamide required for potentiation of the 5-HT<sub>2A</sub> and 5-HT<sub>1A</sub> response to serotonin (5-HT) is described. Of the naturally occurring fatty acids, the primary amide of oleic acid (oleamide) is the most effective at potentiating the 5-HT<sub>2A</sub> receptor response. The structural features required for activity were found to be highly selective. The presence, position, and stereochem. of the .DELTA.9-cis double bond is required, and even subtle structural variations reduce or eliminate activity. Secondary or tertiary amides

may

replace the primary amide but follow a well defined relationship requiring

small amide substituents, suggesting that the carboxamide serves as a hydrogen bond acceptor but not donor. Alternative modifications at the carboxamide as well as modifications of the Me terminus or the hydrocarbon

region spanning the carboxamide and double bond typically eliminate activity. A less extensive study of the 5-HT<sub>1A</sub> potentiation revealed

that

it is more tolerant and accommodates a wider range of structural modifications. An interesting set of analogs was identified that inhibit rather than potentiate the 5-HT<sub>2A</sub>, but not the 5-HT<sub>1A</sub>, receptor response, further suggesting that such analogs may permit the selective modulation of serotonin receptor subtypes and even have opposing effects on the different subtypes.

REFERENCE COUNT: 39 THERE ARE 39 CITED REFERENCES AVAILABLE FOR THIS

RECORD. ALL CITATIONS AVAILABLE IN THE RE  
FORMAT

L23 ANSWER 5 OF 8 CAPLUS COPYRIGHT 2003 ACS on STN

ACCESSION NUMBER: 1995:559571 CAPLUS

DOCUMENT NUMBER: 123:25195

TITLE: Pharmacological and behavioral evaluation of alkylated

anandamide analogs

AUTHOR(S): Adams, Irma B.; Ryan, William; Singer, Michael; Razdan, Raj K.; Compton, David R.; Martin, Billy R.

CORPORATE SOURCE: Dep. Pharmacology Toxicology, Medical College Virginia, Virginia Commonwealth University, Richmond, VA, 23298-0613, USA

SOURCE: Life Sciences (1995), 56(23/24), 2041-8

CODEN: LIFSAK; ISSN: 0024-3205

PUBLISHER: Elsevier

DOCUMENT TYPE: Journal

LANGUAGE: English

AB Anandamide (arachidonylethanolamide), isolated from porcine brain, has been shown to bind to the cannabinoid receptor and also to produce cannabimimetic activity in pharmacol. assays. This study examd. structure-activity relationships in alkylated anandamide analogs. The analogs were evaluated for their ability to displace [3H]CP-55,940 in a filtration binding assay using **rat** brain membranes in the presence and absence of the enzyme inhibitor phenylmethylsulfonyl fluoride

to (PMSF). Behavioral activity was assessed by the ability of the analogs to produce hypomotility and antinociception. Methylations at carbons 2 and 1' produced compds. stable in the absence of PMSF with similar affinities and behavioral activity as anandamide. Addn. of larger alkyl groups at these positions or nitrogen methylation reduced receptor affinity and behavioral potency. These results indicate that methylations at specific carbons of anandamide confer stability in vitro.

L23 ANSWER 6 OF 8 CAPLUS COPYRIGHT 2003 ACS on STN

ACCESSION NUMBER: 1976:25765 CAPLUS

DOCUMENT NUMBER: 84:25765

TITLE: Synthesis of lysophosphatidylethanolamine analogs that

AUTHOR(S): inhibit renin activity  
Turcotte, Joseph G.; Yu, Cheng-Sein; Lee, Hwei-Ling;  
Pavanaram, Sripada K.; Sen, Subha; Smeby, Robert R.  
CORPORATE SOURCE: Coll. Pharm., Univ. Rhode Island, Kingston, RI, USA  
SOURCE: Journal of Medicinal Chemistry (1975), 18(12),  
1184-90

DOCUMENT TYPE: Journal  
LANGUAGE: English

AB Seven title compds. contg. satd. and cis-olefinic fatty chains were  
prepd.

by phosphorylation and phosphonylation of the respective alcs.  
Arachidonyl- [57303-05-6] and linolenylphosphorylethanolamine  
[57302-99-5], arachidonyl (2-phthalimidoethyl)phosphonate [57304-71-9],  
and arachidonyl (2-aminoethyl)phosphonate (I) [57303-03-4] were effective  
inhibitors of the renin-renin substrate reaction in vitro. I at 25  
mg/kg/day i.m. in hypertensive **rats** caused pronounced redn. in  
blood pressure within 3 days. Structure-activity relations were  
discussed.

L23 ANSWER 7 OF 8 USPATFULL on STN

ACCESSION NUMBER: 2002:61314 USPATFULL

TITLE: Novel treatment for cough

INVENTOR(S): Piomelli, Daniele, Irvine, CA, UNITED STATES

	NUMBER	KIND	DATE
PATENT INFORMATION:	US 2002035150	A1	20020321
APPLICATION INFO.:	US 2001-864920	A1	20010523 (9)

	NUMBER	DATE
PRIORITY INFORMATION:	US 2000-206591P	20000523 (60)
DOCUMENT TYPE:	Utility	
FILE SEGMENT:	APPLICATION	
LEGAL REPRESENTATIVE:	MI K. KIM, Fish & Richardson P.C., 4350 La Jolla Village Drive, Suite 500, San Diego, CA, 92122	
NUMBER OF CLAIMS:	34	
EXEMPLARY CLAIM:	1	
NUMBER OF DRAWINGS:	12 Drawing Page(s)	
LINE COUNT:	1210	

CAS INDEXING IS AVAILABLE FOR THIS PATENT.

AB The invention discloses the existence of cannabinoid receptors in the  
airways, which are functionally linked to inhibition of cough. Locally  
acting cannabinoid agents can be administered to the airways of a  
subject to ameliorate cough, without causing the psychoactive effects  
characteristic of systemically administered cannabinoids. In addition,  
locally or systemically administered cannabinoid inactivation  
inhibitors

can also be used to ameliorate cough. The present invention also  
defines

conditions under which cannabinoid agents can be administered to produce anti-tussive effects devoid of bronchial constriction.

L23 ANSWER 8 OF 8 USPATFULL on STN

ACCESSION NUMBER: 2001:97953 USPATFULL

TITLE: Inhibitors of gap junction communication

INVENTOR(S): Boger, Dale L., La Jolla, CA, United States

Gilula, Norton B., La Jolla, CA, United States

Lerner, Richard A., La Jolla, CA, United States

Cravatt, Benjamin F., La Jolla, CA, United States

PATENT ASSIGNEE(S): The Scripps Research Institute, La Jolla, CA, United States (U.S. corporation)

	NUMBER	KIND	DATE
PATENT INFORMATION:	US 6251931	B1	20010626
	WO 9926584		19990603
APPLICATION INFO.:	US 2000-529909		20000419 (9)
	WO 1998-US24913		19981124
			20000419 PCT 371 date
			20000419 PCT 102(e) date

DOCUMENT TYPE: Utility

FILE SEGMENT: GRANTED

PRIMARY EXAMINER: Carr, Deborah D.

LEGAL REPRESENTATIVE: Northrup, Thomas E.

NUMBER OF CLAIMS: 2

EXEMPLARY CLAIM: 1

NUMBER OF DRAWINGS: 22 Drawing Figure(s); 22 Drawing Page(s)

LINE COUNT: 2733

CAS INDEXING IS AVAILABLE FOR THIS PATENT.

AB Oleamide is an endogenous fatty acid primary amide that possesses sleep-inducing properties in **animals** and has been shown to effect seratonergic systems and block gap junction communication in a structurally specific manner. Certain agents can serve both as an oleamide agonist and as an inhibitor of fatty acid amide hydrolase. Fatty acid amide hydrolase is responsible for the rapid inactivation of oleamide in vivo. The structural features of oleamide required for inhibition of gap junction-mediated chemical and electrical transmission

in **rat** glial cells are defined. Effective inhibitors fall into two classes of fatty acid primary amides of which oleamide and arachidonamide are the prototypical members. Of these two, oleamide constitutes the most effective and its structural requirements for inhibition of the gap junction are well defined. It requires a chain length of 16-24 carbons of which 16-18 carbons appears optimal, a polarized terminal carbonyl group capable of accepting but not necessarily donating a hydrogen bond, a .DELTA.9 cis double bond, and a hydrophobic methyl terminus. Within these constraints, a range of modifications are possible, many of which may with enhanced in vivo

L9 ANSWER 27 OF 32 CAPLUS COPYRIGHT 1996 ACS  
DN 73:65695  
TI Acylating activity of O-acylated hydroxylamine derivatives  
AU ~~Neunhoeffer~~, Otto; Gottschlich, Rudolf  
CS Inst. Org. Chem., Univ. Saarland, Saarbruecken, Ger.  
SO Justus Liebig's Ann. Chem. (1970), 736 100-9  
CODEN: JLACBF  
DT Journal  
LA German  
AB The correlation between chem. constitution and acylating activity of the following compds. was examd.: O-acetyl-N-hydroxyphthalimide and its phthalimidine analog, N-acetoxypiperidine, N,N-bis .alpha.,.alpha.1-(R,R1-disubstituted)-p-nitrobenzyl-O-acetylhydroxylamines, R2CONHOAc, p-O2NC6H4CONR3OAc, R4NPhOAc, and 2,4,6-(O2N)3C6H2NHOAc, where R and (or) R1 = O or H2; R2 = Me, Ph, n-C7H15, p-MeC6H4, or p-ClC6H4; R3 = Me, Ph, p-MeC6H4, o-MeC6H4, m-O2NC6H4, or mesityl; and R4 = Bz or PhSO2. The reaction rates (k) of these compds. with PhCH2NH2 in abs. dioxane at 20.degree. were detd. The acylating activity increased with the electron accepting effect of the substituents.  
IT 4495-24-3  
(acetylation by, of benzylamine, kinetics of)  
RN 4495-24-3 CAPLUS

Acylierungsaktivität *O*-acetylierter Hydroxylamin-Derivate<sup>1)</sup>von Otto Neunhoeffer<sup>\*)</sup> und Rudolf Gottschlich

Aus dem Institut für Organische Chemie der Universität des Saarlandes, D-66 Saurbrücken

Eingegangen am 29. Januar 1970

Es werden Zahlenwerte über den Zusammenhang zwischen chemischer Konstitution und der Acylierungsaktivität *O*-acetylierter, *N*-substituierter Hydroxylamin-Verbindungen angegeben (Tabb. 1-4). Hierfür werden neue Verbindungen dargestellt und eine spezielle Analytik wird ausgearbeitet. Die Acylierungsaktivität steigt mit der Elektronen-anziehenden Wirkung der Substituenten. Sterische Einflüsse machen sich kaum bemerkbar.

*Acylation Activity of O-Acylated Hydroxylamine Derivatives*

The acylation activity of *O*-acylated, *N*-substituted hydroxylamine compounds as a function of their chemical constitution is investigated. New synthesised compounds are compared by a specific analytical method. The acylation activity increases with the electron-attracting effect of the substituents. Steric hindrance has scarcely been observed.

In neuerer Zeit wurde verschiedentlich über Acylierungen mit *O*-acylierten Oximen<sup>2)</sup>, *O*-acylierten Hydroxamsäuren<sup>3)</sup>, *O*-acylierten *N*-Hydroxy-imiden<sup>4)</sup> und *O*-acylierten sekundären Hydroxylaminen<sup>5)</sup> berichtet. Die dabei verwendeten Acylhydroxylamin-Verbindungen und die Versuchsbedingungen sind so heterogen, daß es nicht möglich ist, vergleichende Aussagen über die Wirksamkeit in Abhängigkeit von der Konstitution zu machen. Da wir die Funktion von *N*-Alkyl-*N*-acyl-hydroxylaminen als Acylüberträger im biologischen Geschehen untersuchten<sup>6)</sup>, haben wir auch die Acylierungsaktivität *O*-acetylierter Hydroxylamin-Derivate überprüft.

Die *N*-Alkyl-*N*-acyl-hydroxylamin-Gruppe wurde in Naturstoffen mehrfach gefunden<sup>7)</sup>. Wir haben im Erweis bösartiger Geschwülste den Nachweis von *N*-Hydroxy-peptid-Gruppen erbracht<sup>8)</sup>. Auf die Möglichkeit einer spezifischen Acylübertragung durch derartige Verbindungen weist eine Untersuchung hin, nach der Uridin, Inosin und Thymidin mit Hilfe des am

<sup>\*)</sup> Herrn Prof. Dr. Walter Häckel zum 75. Geburtstag gewidmet.

<sup>1)</sup> Aus der Dissertation R. Gottschlich, Univ. Saurbrücken 1970.

<sup>2)</sup> G. Löffler, Liebigs Ann. Chem. 677, 185 (1964); 684, 239 (1965).

<sup>3)</sup> L. A. Paquette, J. Amer. chem. Soc. 87, 1407 (1965).

<sup>4)</sup> G. E. Anderson und J. E. Zimmermann, J. Amer. chem. Soc. 86, 1839 (1964).

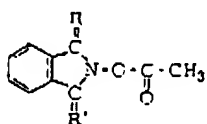
<sup>5)</sup> A. M. Beaumont, B. O. Handfort, B. O. Jones und G. T. Young, Chem. Commun. 1965, 55.

<sup>6)</sup> O. Neunhoeffer, Z. Naturforsch. 25b, 299 (1970).

<sup>7)</sup> Vergleiche z. B. die Zusammenfassung von W. Keller-Schierlein, V. Prelog und H. Zühner, Fortsch. Chem. org. Naturstoffe [Wien] 22, 279 (1964).

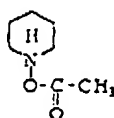
Stickstoff durch die Acetoxygruppe substituierten 2-Hydroxy-chinolins spezifisch acetyliert werden konnten<sup>9)</sup>.

Um zu einwandfreien Aussagen über die verschiedenen Einflüsse von Substituenten zu kommen, wurden die folgenden Gruppen zusammengestellt und untersucht. (Das für Gruppe A vorgesehene *O*-Acetyl-*N*-hydroxy-isoindolenin konnte nicht dargestellt werden.)

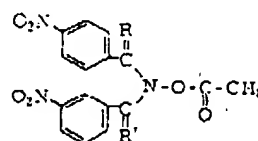


1: R = O; R' = O

2: R = O; R' = H<sub>2</sub>



3



4: R = O; R' = O

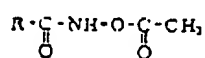
5: R = H<sub>2</sub>; R' = O

6: R = H<sub>2</sub>; R' = H<sub>2</sub>

Gruppe A: *O*-Acetyl-*N*-hydroxy-phthalimid (1), *O*-Acetyl-*N*-hydroxy-phthalimidin (2), *N*-Acetoxy-piperidin (3), *O*-Acetyl-*N,N*-bis-[*p*-nitro-benzoyl]-hydroxylamin (4), *O*-Acetyl-*N*-[*p*-nitro-benzyl]-*N*-[*p*-nitro-benzoyl]-hydroxylamin (5), *O*-Acetyl-*N,N*-bis-[*p*-nitro-benzyl]-hydroxylamin (6).

Die Einführung der Nitrogruppe erwies sich als günstig, weil bei der mäßigen Kristallisationsfähigkeit von Hydroxylamin-Verbindungen so kristallisierte Derivate erhalten wurden. Da es sich, wie im Folgenden gezeigt wird, um die Bestimmung von Vergleichswerten handelte, eliminiert sich bei diesen der Einfluß der Nitrogruppe weitgehend; er wurde an geeigneten Beispielen gesondert bestimmt.

Zur Prüfung des Einflusses der Kohlenwasserstoff-Reste in der *N*-Acyl-Gruppe diente der Vergleich in Gruppe B: *O*-Acetyl-acethydroxamsäure (7), *O*-Acetyl-caprylhydroxamsäure (8), *O*-Acetyl-benzhydroxamsäure (9), *O*-Acetyl-*p*-chlor-benzhydroxamsäure (10), *O*-Acetyl-*p*-tolyl-hydroxamsäure (11).



7: R = CH<sub>3</sub>

8: R = C<sub>7</sub>H<sub>15</sub>

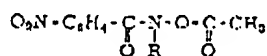
9: R = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>

10: R = *p*-Chlor-phenyl

11: R = *p*-Tolyl

Für die Bestimmung des Einflusses von Kohlenwasserstoff-Resten am Stickstoffatom einer *O*-acetylierten Hydroxamsäure diente die Gruppe C: *O*-Acetyl-*N*-methyl-*p*-nitro-benzhydroxamsäure (12), *O*-Acetyl-*N*-phenyl-*p*-nitro-benzhydroxamsäure (13), *O*-Acetyl-*N*-*p*-tolyl-*p*-nitro-benzhydroxamsäure (14), *O*-Acetyl-*N*-[*m*-nitro-phenyl]-*p*-nitro-benzhydroxamsäure (15) und — wegen evtl. sterischer Effekte — *O*-Acetyl-*N*-*o*-tolyl-*p*-nitro-benzhydroxamsäure (16) sowie *O*-Acetyl-*N*-mesityl-*p*-nitro-benzhydroxamsäure (17).

<sup>9)</sup> Y. Mizuno, T. Hōk und H. Tagawara, Chem. and Ind. 34, 1498 (1955).



12: R = Methyl

15: R = *m*-Nitrophenyl

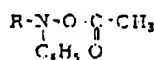
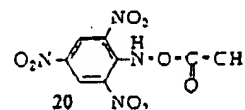
13: R = Phenyl

16: R = *o*-Tolyl14: R = *p*-Tolyl

17: R = Mesityl

Bei 15 mußte die *m*-Nitro-phenyl-Gruppe gewählt werden, da beim *p*-Nitro-phenyl-hydroxylamin die Nitrobenzoylierung nahezu ausschließlich am Sauerstoffatom erfolgt.

Während bei den bisher aufgezählten Verbindungen die C=O-Gruppe des Carboxyls (mit Ausnahme von 3 und 6) die aktivierende Gruppe war, und die Variation der Substituenten nur zusätzliche Effekte bewirken sollte, wurde in Gruppe D auch der Einfluß von Aryl-sulfonyl- bzw. der Pikryl-Gruppen bestimmt: *O*-Acetyl-*N*-phenyl-benzhydroxamsäure (18), *O*-Acetyl-*N*-phenyl-benzol-sulphydroxamsäure (19), *O*-Acetyl-*N*-pikryl-hydroxylamin (20).

18: R = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>-CO19: R = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>-SO<sub>2</sub>

Zur Messung der Acylierungsaktivität wurde die Geschwindigkeit der Umsetzung mit Aminen bestimmt. Bei einem aromatischen Amin kann die Abhängigkeit der Umsetzung von der Zeit so verfolgt werden, daß man nicht-acyliertes Amin diazotiert, das Diazoniumsalz mit R-Salz kuppelt und den Farbstoff photometrisch bestimmt. Diese Bestimmungsmethode konnte jedoch in vielen Fällen nicht angewendet werden, da die Acetylierungsaktivität der *O*-Acetyl-hydroxylamin-Derivate gegenüber aromatischen Aminen zu gering ist. Daher wurde Benzylamin verwendet und, um Störungen durch hydrolytische Einflüsse zu vermeiden, die Umsetzung in wasserfreiem Dioxan durchgeführt. Der Reaktionsablauf wurde durch Titration des nicht-umgesetzten Benzylamins mit wäßriger Salzsäure verfolgt<sup>9)</sup>. Hierbei zeigte sich, daß die direkte Titration bei rasch ablaufenden Reaktionen keine exakten Meßwerte liefert, weil die Umsetzung während der Titration weitergeht. Deshalb hängt der gefundene Wert von der Titrationsgeschwindigkeit ab.

Wir fanden, daß sich diese Schwierigkeiten überwinden lassen, wenn man die Proben sofort in einen bekannten Überschuß von Salzsäure einfließen läßt, wodurch die Reaktion gestoppt wird, und die überschüssige Säure zurücktitriert.

Die molaren Konzentrationen des Benzylamins und der substituierten Acetylhydroxylamine stimmten bei allen Ansätzen überein und waren so gewählt, daß die Halbwertszeit der Umsetzung möglichst zwischen 1 und 10 Stdn. betrug. Messungen mit Halbwertszeiten unter zwei Minuten ermöglichten nur noch eine qualitative Aussage, ebenso diejenigen, bei denen die Halbwertszeit mehr als 16 Stdn. betrug. Jedoch erschien uns in diesen Fällen die qualitative Aussage bei übereinstimmenden Versuchsbedingungen wertvoller als eine quantitative, die unter veränderten Bedingungen erhalten worden wäre.

<sup>9)</sup> R. Buyle, Helv. chim. Acta 47, 2444 (1964).

1970

Acylierungsaktivität *O*-acetylierter Hydroxylamin-Derivate

103

Die Meßergebnisse zeigen, daß es sich um eine *Reaktion zweiter Ordnung* handelt. Es war anzunehmen, daß der die Reaktion einleitende Vorgang die Polarisierung der C=O-Bindung des Acetyl-Restes ist. Diese wird begünstigt, wenn die Substituenten am Stickstoffatom des Hydroxylamins Elektronen-anziehend wirken. Dadurch wird die Elektronendichte am Kohlenstoffatom des Acetyl-Restes erniedrigt und der nucleophile Angriff des Amins erleichtert. Als vergleichbare Meßgröße wurde neben den Geschwindigkeitskonstanten die Halbwertszeit gewählt, die nach folgender Formel berechnet wurde:

$$t_{1/2} = (2 \cdot k \cdot C_0 \text{ Ester})^{-1}$$

Die Konstante  $k$  ergab sich aus dem Neigungswinkel der Geraden, die sich beim Auftragen des Logarithmus des Quotienten der Konzentration des Amins und der des aktiven Hydroxylamin-Derivats gegen die Zeit ergibt. Für die Geschwindigkeitskonstanten bzw. die Halbwertszeiten wurden die folgenden Werte ermittelt:

Gruppe A	$k$ [ $\text{l} \cdot \text{Mol}^{-1} \cdot \text{Min.}^{-1}$ ]	$t_{1/2}$ [Std.]
1	7.9	0.2
2	7.9	0.2
3	keine Reaktion	$\geq 16$
4	$> 40$	$< 0.03$
5	0.92	1.81
6	keine Reaktion	$\geq 16$

In dieser Gruppe ist der starke Einfluß der *N*-Acyl-Gruppen deutlich zu sehen. Unter den gegebenen Bedingungen reagieren die sekundären *O*-Acetyl-hydroxylamine nicht mit meßbarer Geschwindigkeit.

Bei 1 und 2 fällt die gleiche Reaktionsgeschwindigkeit auf. Auf Grund des ungewöhnlichen Verhaltens bei der Synthese von 2 (S. 106) ist anzunehmen, daß dieses mit einer tautomeren Amidoxim-Form im Gleichgewicht steht. Demnach würde es sich um eine Reaktion zweiter Ordnung mit nachgelagerter Gleichgewichtseinstellung handeln, die durch eine größere Geschwindigkeitskonstante charakterisiert ist.

Gruppe B	$k$ [ $\text{l} \cdot \text{Mol}^{-1} \cdot \text{Min.}^{-1}$ ]	$t_{1/2}$ [Std.]
7	0.032	32
8	0.037	45
9	0.115	13
10	0.185	3
11	0.096	18

Hier besteht ein charakteristischer Unterschied zwischen den aliphatischen *N*-Acetyl-hydroxamsäuren, die eine große Halbwertszeit aufweisen und den aromatischen mit mittlerer Halbwertszeit. Der +F-Effekt des Phenyl-Restes macht sich bemerkbar. Dieser wird durch eine Cl-Substitution in *p*-Stellung erhöht, durch CH<sub>3</sub>-Substitution dagegen erniedrigt. Offensichtlich handelt es sich in diesem Fall um einen von der Methylgruppe ausgehenden Hyperkonjugationseffekt.



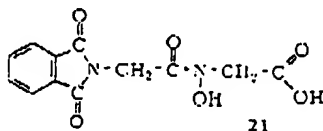
Gruppe C	k [ $l \cdot \text{Mol}^{-1} \cdot \text{Min.}^{-1}$ ]	$t_{1/2}$ [Std.]
12	0.3	5.3
13	1.06	1.4
14	0.92	1.6
15	9.2	0.16
16	0.92	1.6
17	0.79	1.9

Die Phenylgruppe gibt in Übereinstimmung mit den theoretischen Überlegungen eine sehr viel größere Erniedrigung der Halbwertszeit, als sie durch die Methylgruppe bewirkt wird. Ersetzt man den Phenyl- durch den *p*-Tolyl-Rest, so ergibt sich eine leichte Erhöhung der Halbwertszeit, während der *m*-Nitro-phenyl-Rest sie extrem erniedrigt. Der Ersatz des *p*-Tolyl- durch den *o*-Tolyl-Rest hat keinen Einfluß. Auch die Einführung des Mesityl-Restes bewirkt nur eine geringe Änderung der Halbwertszeit, so daß sterische Effekte mit ziemlicher Sicherheit ausgeschlossen werden können.

Gruppe D	k [ $l \cdot \text{Mol}^{-1} \cdot \text{Min.}^{-1}$ ]	$t_{1/2}$ [Std.]
18	0.29	5
19	>40	<0.03
20	>40	<0.03

Der Vergleich der aktivierenden Wirkung von Carbonyl- und von Sulfonyl-Gruppe zeigt, daß *O*-Acetyl-hydroxamsäuren sehr viel schwächere Acetylierungsmittel sind als *O*-Acetyl-sulhydroxamsäuren. Dieser Effekt leitet sich davon her, daß die Sulfonylgruppe eine stärkere Elektronen-anziehende Wirkung hat als die Carbonylgruppe. Auch die drei über ein vinyloges System wirksamen Nitrogruppen im *O*-Acetyl-*N*-pikryl-hydroxylamin wirken viel stärker aktivierend als die Carbonylgruppe. Diese Tatsache überrascht nicht, wenn man den starken Einfluß in Betracht zieht, der durch den *m*-Nitro-phenyl-Rest bei 15 in Gruppe C verursacht wird.

*O*-Acyl-hydroxylamin-Derivate von hoher Acylierungsaktivität können ihre Acylgruppe auch auf Hydroxylamin-Verbindungen übertragen, deren Acyl-Derivate eine geringere Acylierungsaktivität aufweisen würden. Wir wählten als Acyl-Acceptor



das Phthalyl-*N*-hydroxy-glycyl-glycin<sup>10)</sup> (21) und setzten dieses mit *N*-Acetoxyl-phthalimid (1) um. Der zeitliche Ablauf der Reaktion wurde photometrisch verfolgt

<sup>10)</sup> O. Neunhoffer, G. Lehmann, D. Huberer und G. Stähle, Liebigs Ann. Chem. 712, 208 (1968).

1970

Acylierungsaktivität *O*-acetylierter Hydroxylamin-Derivate

105

(Abb. 1). Hierzu diente der Fe(III)-Komplex des Phthalyl-*N*-hydroxy-glycyl-glycins. Allerdings stimmen die Versuchsbedingungen nicht mit den vorhergehenden überein, da in  $H_2O$ -haltigem Medium gearbeitet wurde.

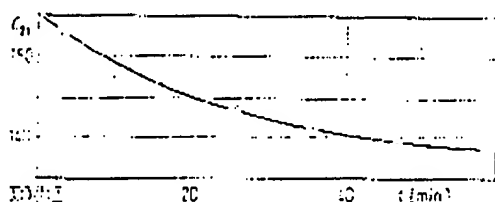


Abbildung 1. Abnahme der Konzentration [ $\mu\text{Mol/3 cm}$ ] an Phthalyl-*N*-hydroxy-glycyl-glycin (21) bei der Acetylierung mit *N*-Acetoxy-phthalimid (1)

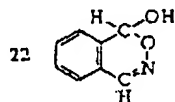
Innerhalb der Versuchszeit wurde nur teilweise Umsetzung gefunden. Es ist möglich, daß das Phthalyl-*N*-acetoxy-glycyl-glycin in einer seiner Bildung vergleichbaren Geschwindigkeit hydrolytisch gespalten wurde.

#### Beobachtungen bei den Synthesen

Bei der *Acylierung* von Substitutionsprodukten des Hydroxylamins ergaben sich die folgenden allgemeinen Regelmäßigkeiten: 1) *Acylierungsmittel* wie Säurechloride oder -anhydride führen unter milden Bedingungen zu Monosubstitution am Stickstoff. -- 2) Die zweite *Acylierung* erfolgt am Sauerstoff. -- 3) Eine dritte *Acylgruppe*, wiederum am Stickstoff, kann nur in alkalischem Medium eingeführt werden.

Anders verhält sich das Hydroxylamin bei der *Alkylierung*, die primär grundsätzlich am Stickstoff erfolgt. Das Monoalkyl-Derivat kann meist nicht gefaßt werden, da es rasch weiterreagiert. Man erhält daher im allgemeinen die *N,N*-Dialkyl-hydroxylamine. Alkylierung am Sauerstoff-Atom erfordert energischere Bedingungen. Zur Darstellung von Monoalkyl-hydroxylaminen dehydriert man die Dialkyl-hydroxylamine zu *N*-Alkyl-oximen (mit Nitron-Struktur), aus denen die Aldehydgruppe abgespalten wird.

Beim *N*-Hydroxy-phthalimidin (2) war die Ausarbeitung besonderer Synthesebedingungen notwendig. 2 ist aus Phthalaldehyd und Hydroxylamin-hydrochlorid in wäßriger  $Na_2CO_3$ -Lösung dargestellt worden<sup>11)</sup>. Bei dieser Umsetzung kann sich sowohl *N*-Hydroxy-phthalimidin (2) als auch 1-Hydroxy-2,3-benzoxazin (22) bilden.



<sup>11)</sup> J. P. Griffiths und C. K. Ingold, J. chem. Soc. [London] 127, 1698 (1925).

Bei dieser Reaktion entstand kein Gemisch von 2 und 22, sondern nur entweder 2 oder 22. Die Autoren<sup>11)</sup> geben an, daß sie bei der Wiederholung eines Ansatzes, der 2 ergeben hatte, unter denselben Bedingungen 22 erhielten. Wir erhielten nach der gleichen Vorschrift<sup>11)</sup> ausnahmslos 22. Es zeigte sich, daß zur Bildung von 2 der pH-Wert während der Umsetzung zwischen 11.5 und 13 gehalten werden muß. Es erwies sich hierzu als zweckmäßig, während der Reaktion durch vorsichtigen Zusatz von Natriumcarbonat den pH-Wert innerhalb der geforderten Grenzen zu halten.

Dem Fonds der Chemischen Industrie danken wir für finanzielle Unterstützung. Ferner danken wir den Herren Dipl.-Chem. G. Hunne und Dipl.-Chem. K. Schäfer für die Ausführung der Mikroanalysen.

### Beschreibung der Versuche

Die Mikroanalysen wurden nach der Methode von Walisch<sup>12)</sup> ausgeführt. — Die automatischen Titrationen wurden mit dem Kombititrator 3 B der Fa. Metrohm mit einer Glaselektrode durchgeführt.

*O*-Acetyl-*N*-hydroxy-phthalimid (1). — Darstellung nach Lit.<sup>13)</sup>.

*N*-Hydroxy-phthalimidin. — 13.4 g (0.1 Mol) Phthalaldehyd in 30 ccm Methanol werden mit 6.9 g (0.1 Mol) Hydroxylamin-hydrochlorid und 10 g (0.07 Mol) Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> in 200 ccm Wasser versetzt. Es fällt ein farbloser Niederschlag. Wenn nach längerem Rühren eine klare, gelbe Lösung entstanden ist, wird mit 8 ccm CHCl<sub>3</sub> extrahiert und der Extrakt verworfen. Nach dem Neutralisieren mit 2*n* HCl wird mit viel Chloroform extrahiert. Der Extrakt wird 12 Stdn. stehengelassen. Nach dem Abdestillieren des Chloroforms wird der Rückstand mit wenig Aceton angeteigt und sofort scharf abgesaugt. Diese Operation wird wiederholt, bis der Rückstand bei 181° schmilzt. Ausbeute ca. 30% d. Th.

*O*-Acetyl-*N*-hydroxy-phthalimidin (2). — Die Lösung von 0.9 g (6 mMol) *N*-Hydroxy-phthalimidin in 1.7 ccm Acetanhydrid wird 10 Min. bei Raumtemperatur gerührt und 24 Stdn. bei -12° aufbewahrt. Nach dem Absaugen wird aus wenig Äthanol umkristallisiert. Farblose Würfel vom Schmp. 71°; Ausbeute 0.63 g (55%).

C<sub>10</sub>H<sub>9</sub>NO<sub>3</sub> (191.2) Ber. C 62.8 H 4.75 N 7.3 Gef. C 62.8 H 4.67 N 7.2

*N*-Acetoxy-piperidin (3). — Darstellung nach Lit.<sup>14)</sup>.

*O*-Acetyl-*N,N*-bis-[*p*-nitro-benzoyl]-hydroxylamin (4). — Zu 1.4 g (6.2 mMol) *O*-Acetyl-*p*-nitro-benzhydroxamsäure (Darstellung analog 10, S. 107) in 10 ccm Äthanol werden 0.5 g (9 mMol) KOH unter Rühren gegeben. Dann wird auf 0° abgekühlt und das Kaliumsalz abfiltriert. — Zu 1.3 g (5 mMol) Kaliumsalz werden 0.9 g (5 mMol) *p*-Nitro-benzoylchlorid in 10 ccm Chloroform gegeben. Man schüttelt 10 Min. und rührt 12 Stdn. bei Raumtemperatur. Nach dem Abziehen des Chloroforms wird mit reichlich Wasser und wenig Äthanol gewaschen und

<sup>12)</sup> W. Walisch, Chem. Ber. 94, 2341 (1961).

<sup>13)</sup> W. R. Orndorf und D. S. Pratt, Amer. Chem. J. 47, 93 (1912).

<sup>14)</sup> C. Schöpf, F. Braun und E. Jakobi, Liebigs Ann. Chem. 559, 40 (1948).

anschließend aus Äthanol umkristallisiert. Gelbliche Kristalle vom Schmp. 176°. Ausbeute 0.75 g (41%).

$C_{16}H_{11}N_3O_8$  (373.7) Ber. C 51.5 H 2.97 N 11.3 Gef. C 51.3 H 2.95 N 11.3

*N*-(*p*-Nitro-benzyl)-*N*-(*p*-nitro-benzoyl)-hydroxylamin. — Zu einer Suspension von 1.1 g (6.6 mMol) *N*-(*p*-Nitro-benzyl)-hydroxylamin<sup>15)</sup> in 20 ccm Chloroform werden bei 40° 0.6 g (3.3 mMol) *p*-Nitro-benzoylchlorid in 5 ccm Chloroform gegeben. Dann wird gerührt, bis die Lösung zäh geworden ist. Nach längerem Abkühlen auf –12° wird abgesaugt und aus wäBr. Äthanol umkristallisiert. Schmp. 80°, Ausbeute 0.7 g (62%).

$C_{14}H_{11}N_3O_6 \cdot H_2O$  (335.3) Ber. C 50.1 H 3.88 N 12.5 Gef. C 50.1 H 3.83 N 12.6

*O*-Acetyl-*N*-(*p*-nitro-benzyl)-*N*-(*p*-nitro-benzoyl)-hydroxylamin (5). — 0.7 g (2 mMol) *N*-(*p*-Nitro-benzyl)-*N*-(*p*-nitro-benzoyl)-hydroxylamin werden mit möglichst wenig Acetanhydrid angeteigt, und die viskose Lösung wird 20 Min. gerührt. Nach 14 Std. bei –12° wird unter Anreiben mit 1 ccm Aceton versetzt, abgesaugt und aus Äthanol umkristallisiert. Schmp. 117°, Ausbeute 0.38 g (53%).

$C_{16}H_{13}N_3O_7$  (359.3) Ber. C 53.5 H 3.65 N 11.7 Gef. C 53.4 H 3.65 N 11.7

*O*-Acetyl-*N,N*-bis-(*p*-nitro-benzyl)-hydroxylamin (6). — 3 g (0.01 Mol) *N,N*-Bis-(*p*-nitro-benzyl)-hydroxylamin werden mit möglichst wenig Acetanhydrid angeteigt und 10 Min. bei Raumtemperatur gerührt. Nach dem Abkühlen auf –12° fallen Kristalle an. Schmp. 152 bis 154° (aus Äthanol). Ausbeute fast quantitativ.

$C_{16}H_{15}N_3O_8$  (345.3) Ber. C 55.7 H 4.38 N 12.2 Gef. C 55.5 H 4.31 N 12.0

*O*-Acetyl-capryl-hydroxamsäure (8). — 1 g (6.3 mMol) Caprylhydroxamsäure wird mit wenig Acetanhydrid angeteigt und bei Raumtemperatur gerührt. Das Gemisch wird nach einiger Zeit dünnflüssig und anschließend wieder dickflüssig. Nach Abkühlen auf –12° wird abgesaugt und aus wenig Äthanol umkristallisiert. Schmp. 80–82°, Ausbeute 0.83 g (65%).

$C_{10}H_{19}NO_3$  (201.3) Ber. C 59.7 H 9.53 N 7.0 Gef. C 59.8 H 9.69 N 6.9

*Darstellung O-acetylierter aromatischer Hydroxamsäuren. — Allgemeine Vorschrift:* Die Hydroxamsäure wird mit wenig Acetanhydrid angeteigt und bei Raumtemperatur gerührt, bis eine Probe mit FeCl<sub>3</sub>-Lösung keine Färbung mehr gibt. Dann wird 12 Std. bei –12° aufbewahrt. Die abgesaugten Kristalle werden aus Äthanol umkristallisiert.

Auf diese Weise wurden dargestellt:

*O*-Acetyl-benzhydroxamsäure (9): Schmp. 125°, Ausbeute 76% d. Th.

*O*-Acetyl-*p*-chlor-benzhydroxamsäure (10): Schmp. 123°, Ausbeute 67% d. Th.

$C_9H_8NO_3$  (123.7) Ber. C 50.6 H 3.78 N 6.6 Gef. C 50.6 H 3.78 N 6.3

*O*-Acetyl-*p*-tolyl-hydroxamsäure (11): Schmp. 129°, Ausbeute 62% d. Th.

$C_{10}H_{11}NO_3$  (193.2) Ber. C 62.2 H 5.75 N 7.3 Gef. C 62.1 H 5.83 N 7.0

*N*-Methyl-*p*-nitro-benzhydroxamsäure. — 0.83 g (0.01 Mol) *N*-Methyl-hydroxylamin-hydrochlorid<sup>16)</sup> und 1.05 g (0.01 Mol) Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> in 3 ccm Wasser werden mit 1.85 g (0.01 Mol)

<sup>15)</sup> R. Behrend und E. König, Liebigs Ann. Chem. 263, 192 (1891).

<sup>16)</sup> E. Beckmann, Liebigs Ann. Chem. 365, 204 (1909).

*p*-Nitro-benzoylchlorid in 8 ccm Äther 30 Min. kräftig gerührt. Dann wird abgesaugt, mit wenig Wasser gewaschen und aus Äthanol umkristallisiert. Schmp. 185–187°, Ausbeute 1.3 g (66%).

$C_8H_5N_2O_4$  (196.2) Ber. C 49.0 H 4.11 N 14.3 Gef. C 49.0 H 4.10 N 14.3

*O*-Acetyl-*N*-methyl-*p*-nitro-benzhydroxamsäure (12). — 1.3 g (6.6 mMol) *N*-Methyl-*p*-nitro-benzhydroxamsäure werden nach der allgemeinen Vorschrift acetyliert. Schmp. 86°, Ausbeute 0.94 g (60%).

$C_{10}H_{10}N_2O_5$  (238.2) Ber. C 50.5 H 4.24 N 11.8 Gef. C 50.3 H 4.35 N 11.7

*N*-Phenyl-*p*-nitro-benzhydroxamsäure. — Zur Lösung von 1.1 g (0.01 Mol) *N*-Phenylhydroxylamin in 10 ccm Chloroform wird langsam eine Lösung von 0.76 g (5 mMol) *p*-Nitro-benzoylchlorid in 5 ccm Chloroform gegeben. Der flockige Niederschlag wird abgesaugt und aus Äthanol umkristallisiert. Schmp. 163–165°, Ausbeute 0.8 g (62%).

$C_{13}H_{10}N_2O_4$  (258.2) Ber. C 60.5 H 3.90 N 10.8 Gef. C 60.1 H 3.87 N 10.6

*O*-Acetyl-*N*-phenyl-*p*-nitro-benzhydroxamsäure (13). — Die *N*-Phenyl-*p*-nitrobenzhydroxamsäure wird nach der allgemeinen Vorschrift acetyliert. Schmp. 157°, Ausbeute 70% d. Th.

$C_{15}H_{12}N_2O_5$  (300.3) Ber. C 60.0 H 4.03 N 9.3 Gef. C 59.9 H 3.97 N 9.4

*N*-*p*-Tolyl-*p*-nitro-benzhydroxamsäure. — 5 g (0.04 Mol) *N*-*p*-Tolylhydroxylamin in 22 ccm Chloroform werden mit 3.7 g (0.02 Mol) *p*-Nitro-benzoylchlorid in 10 ccm  $CHCl_3$  versetzt und 10 Min. gerührt. Nach dem Abziehen des Chloroforms wird 10 Min. mit wenig Wasser gerührt, abfiltriert und mit 2–3 ccm Wasser gewaschen. Aus Äthanol gelbliche Nadeln vom Schmp. 143–145°, Ausbeute 3.3 g (60%).

$C_{14}H_{12}N_2O_4$  (272.2) Ber. C 61.8 H 4.45 N 10.3 Gef. C 61.4 H 4.40 N 10.2

*O*-Acetyl-*N*-*p*-tolyl-*p*-nitro-benzhydroxamsäure (14). — 2.7 g (0.01 Mol) *N*-*p*-Tolyl-*p*-nitro-benzhydroxamsäure wurden nach der allgemeinen Vorschrift acetyliert. Schmp. 132°, Ausbeute 2.3 g (74%).

$C_{16}H_{14}N_2O_5$  (314.3) Ber. C 61.2 H 4.49 N 8.9 Gef. C 60.8 H 4.40 N 9.0

*O*-Acetyl-*N*-*m*-nitro-phenyl-*p*-nitro-benzhydroxamsäure (15). — Zu einer Suspension von 1.25 g (0.08 Mol) *m*-Nitro-phenylhydroxylamin<sup>17)</sup> in 20 ccm Chloroform wird eine Lösung von 0.75 g (0.04 Mol) *p*-Nitro-benzoylchlorid in 8 ccm  $CHCl_3$  gegeben. Man erwärmt unter kräftigem Rühren 10 Min. auf 35–40°, trennt evtl. abgeschiedenes Harz ab und zieht das Chloroform ab. Das zurückbleibende Öl wird mit 2 ccm Acetanhydrid verührt. Man erhitzt anschließend im siedenden Wasserbad, bis eine entnommene Probe keine Farbreaktion mit  $FeCl_3$ -Lösung mehr gibt. Nach scharfem Abkühlen saugt man ab. Aus Äthanol gelbe Kristalle vom Schmp. 142–143°, Ausbeute 0.62 g (45%).

$C_{15}H_{11}N_3O_7$  (345.3) Ber. C 52.2 H 3.21 N 12.2 Gef. C 52.3 H 3.20 N 12.1

*O*-Acetyl-*N*-*o*-tolyl-*p*-nitro-benzhydroxamsäure (16). — Zur Lösung von 1.5 g (12 mMol) *o*-Tolylhydroxylamin in 15 ccm Chloroform wird eine Lösung von 0.9 g (6 mMol) *p*-Nitro-benzoylchlorid in 5 ccm Chloroform gegeben. Anschließend wird 5 Min. gerührt. Darauf

<sup>17)</sup> K. Brund, J. prakt. Chem. [2] 120, 171 (1929).

wird mit 5 ccm Wasser ausgeschüttelt und die  $\text{CHCl}_3$ -Lösung über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet. Der ölige Eindampfrückstand wird analog S. 107 acetyliert. Aus Äthanol würfelförmige Kristalle vom Schmp. 133–134°, Ausbeute 0.95 g (50%).

$\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_5$  (314.3) Ber. C 61.2 H 4.49 N 8.9 Gef. C 61.1 H 4.51 N 9.0

*O*-Acetyl-*N*-mesityl-*p*-nitro-benzhydroxamsäure (17). — Eine Lösung von 3.3 g (22 mMol) *N*-Mesityl-hydroxylamin<sup>191</sup> in 30 ccm Chloroform wird mit 2 g (11 mMol) *p*-Nitro-benzoylchlorid in 5 ccm  $\text{CHCl}_3$  5 Stdn. bei Raumtemperatur gerührt. Nach dem Abziehen des Chloroforms wird das zurückbleibende Öl mit der gleichen Menge Acetanhydrid so lange gerührt, bis keine Farbreaktion mit  $\text{FeCl}_3$ -Lösung mehr auftritt. Nach Zusatz von wenig Aceton wird auf –12° abgekühlt. Aus Äthanol Kristalle vom Schmp. 175–177°, Ausbeute 1.9 g (50%).

$\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}_5$  (342.4) Ber. C 63.1 H 5.30 N 8.2 Gef. C 63.1 H 5.26 N 8.0

*O*-Acetyl-*N*-phenyl-benzhydroxamsäure (18). — 2.2 g (10 mMol) *N*-Phenyl-benzhydroxamsäure<sup>192</sup> werden unter kurzem Erwärmen in 2 ccm Acetanhydrid gelöst und 1 Stde. bei Raumtemperatur belassen. Nach Abkühlen auf –12° wird abgesaugt und aus Äthanol umkristallisiert. Schmp. 40–43°, Ausbeute 1.4 g (55%).

*O*-Acetyl-*N*-phenyl-benzol-sulphydroxamsäure (19). — 2 g (8 mMol) *N*-Phenyl-benzol-sulphydroxamsäure<sup>201</sup> werden in 2 ccm Acetanhydrid unter kurzem Erwärmen gelöst. Beim Abkühlen scheiden sich Kristalle ab, die nach dem Umkristallisieren aus Chloroform bei 105° schmelzen. Ausbeute 1.5 g (64%).

*O*-Acetyl-*N*-pikryl-hydroxylamin (20). — 1 g (4 mMol) *N*-Pikryl-hydroxylamin<sup>211</sup> wird mit 1 ccm Acetanhydrid 20 Min. bei Raumtemperatur gerührt. Nach Abkühlen auf –12° wird abgesaugt und aus Äthanol umkristallisiert. Gelbe Nadeln vom Schmp. 128°, Ausbeute 0.87 g (76%).

Messung der Reaktionsgeschwindigkeiten: 53.5 mg (0.5 mMol) Benzylamin in 50 ccm Dioxan wurden im Thermostaten auf 20° gebracht und mit 0.25 mMol feinst pulverisierter, *O*-acetylierter Hydroxylamin-Verbindung unter raschem Umschwenken versetzt. In je nach der Reaktionsgeschwindigkeit verschiedenen großen Zeitintervallen wurde eine Probe von 5 ccm entnommen und in 5 ccm 0.015 *N* HCl pipettiert. Die Lösung wurde mit Wasser auf 30 ccm verdünnt und im „Titrimaten“ an einer Glaselektrode mit 0.01 *N* NaOH titriert.

<sup>191</sup> E. Bomberger, Ber. dtsch. chem. Ges. 33, 3624 (1899).

<sup>192</sup> E. Beckmann, J. prakt. Chem. [2] 56, 87 (1897).

<sup>201</sup> O. Piloty, Ber. dtsch. chem. Ges. 29, 1559 (1896).

<sup>211</sup> W. Borsche, Ber. dtsch. chem. Ges. 56, 1941 (1923).

L24 ANSWER 1 OF 2 CAPLUS COPYRIGHT 2000 ACS

ACCESSION NUMBER: 1997:539118 CAPLUS

DOCUMENT NUMBER: 127:199945

TITLE: Cannabinoids inhibit N- and P/Q-type calcium channels in cultured rat hippocampal neurons

AUTHOR(S): Twitchell, W.; Brown, S.; Mackie, K.

CORPORATE SOURCE: Department of Anesthesiology, School of Medicine, University of Washington, Seattle, WA, 98195, USA

SOURCE: J. Neurophysiol. (1997), 78(1), 43-50

CODEN: JONEA4; ISSN: 0022-3077

PUBLISHER: American Physiological Society

DOCUMENT TYPE: Journal

LANGUAGE: English

AB Cannabinoids and their analogs have been found to inhibit N- and P/Q-type  $Ca^{2+}$  currents in cell lines and sympathetic neurons transfected with cannabinoid CB1 receptor. However, the effects of cannabinoids on  $Ca^{2+}$  currents in the CNS are largely unexplored. In this study we

investigated

whether these compds. inhibit  $Ca^{2+}$  channels in cultured rat hippocampal neurons. With the use of antibodies directed against the amino-terminus of the CB1 receptor, we found that in 5-day cultures pyramidally shaped neurons expressed somatic CB1 receptors, whereas in 4-wk cultures the receptor was predominantly located on neurites. In early cultures, the cannabimimetic WIN 55,212-2 reversibly inhibited whole cell  $Ba^{2+}$  current in a concn.-dependent ( $K_{1/2} = 21$  nM) and

pertussis-toxin-sensitive

fashion. Inhibition was reduced by the CB1 antagonist SR141716. The current was unaffected by the nonpsychoactive enantiomer WIN 55,212-3. Maximal inhibition by the nonclassical cannabinoid agonist CP 55,940 and by an endogenous cannabinoid, anandamide, were similar to that seen with maximal concns. of WIN 55,212-2. The  $Ba^{2+}$  current modulated by cannabinoids was carried by N-type ( $\omega$ -conotoxin-GVIA-sensitive) and P/Q-type ( $\omega$ -conotoxin-MVIIC-sensitive) channels. These results demonstrate cannabinoid-receptor-mediated inhibition of distinct  $Ca^{2+}$  channels in central neurons. Because the channels that underlie these currents are chiefly located presynaptically, and are required for evoked neurotransmitter release, our results suggest a major role for cannabinoids (endogenous and exogenous) in the modulation of synaptic transmission at CNS synapses.

IT 94421-68-8, Anandamide

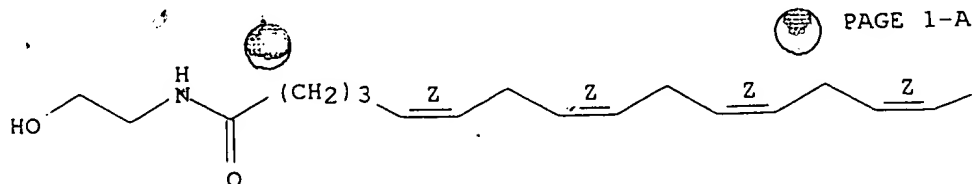
RL: ADV (Adverse effect, including toxicity); BAC (Biological activity or effector, except adverse); THU (Therapeutic use); BIOL (Biological study); USES (Uses)

(cannabinoids inhibit N- and P/Q-type calcium channels in cultured hippocampal neurons)

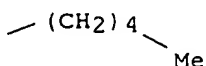
RN 94421-68-8 CAPLUS

CN 5,8,11,14-Eicosatetraenamide, N-(2-hydroxyethyl)-, (5Z,8Z,11Z,14Z)- (9CI)  
(CA INDEX NAME)

Double bond geometry as shown.



PAGE 1-B



L24 ANSWER 2 OF 2 CAPLUS COPYRIGHT 2000 ACS

ACCESSION NUMBER: 1994:499682 CAPLUS

DOCUMENT NUMBER: 121:99682

TITLE: The pharmacological activity of anandamide, a putative

AUTHOR(S): endogenous cannabinoid, in mice  
Smith, Peter B.; Compton, David R.; Welch, Sandra P.; Razdan, Raj K.; Mechoulam, Raphael; Martin, Billy R.

CORPORATE SOURCE: Med. Coll. Virginia, Virginia Commonwealth Univ., Richmond, VA, USA

SOURCE: J. Pharmacol. Exp. Ther. (1994), 270(1), 219-27  
CODEN: JPETAB; ISSN: 0022-3565

DOCUMENT TYPE: Journal

LANGUAGE: English

AB The arachidonic acid deriv. anandamide (arachidonylethanolamide) has been isolated from porcine brain and has been shown to bind competitively to the cannabinoid receptor. Although the pharmacol. activity of this compd.

has not yet been fully detd., preliminary data suggest that it produces several effects similar to the cannabinoids. In the present expts. anandamide produced effects similar to those of .DELTA.9-tetrahydrocannabinol, including antinociception (as detd. in a latency to tail-flick evaluation), hypothermia, hypomotility and catalepsy in mice after i.v., i.t. and i.p. administration. In general, the effects of anandamide occurred with a rapid onset, but with a rather short duration of action. Prominent antinociceptive effects (>80% maximal possible effect) were measured immediately after i.v. and i.t. administration. Anandamide produced significant decreases in rectal temp. (2-4.degree.C) after either i.v. or i.t. injection. Maximal effects on motor activity (approx. 85% inhibition) were obsd. immediately after i.v. and i.p. administration and 10 min after i.t. administration. Max. immobility obsd. after i.v. administration was over 80%, yet that produced after

i.p. and i.t. administration was too small (.1toeq.20%) to be considered pharmacol. relevant. Anandamide was less potent (1.3 to 18 times) than .DELTA.9-tetrahydrocannabinol in all behavioral assays. Pretreatment

with nor-binaltorphimine, a kappa opioid antagonist which blocks i.t. .DELTA.9-tetrahydrocannabinol-induced antinociception, failed to alter antinociception after i.t. anandamide administration. Binding studies demonstrated that anandamide displaces [3H]CP-55,940 from rat whole brain P2 membrane preps. with a KD of 101 .+- . 15 nM. These findings demonstrate that anandamide produces effects in a tetrad of tests used to predict cannabimimetic activity and supports the contention of its role as an endogenous cannabinoid ligand. However, there appear to

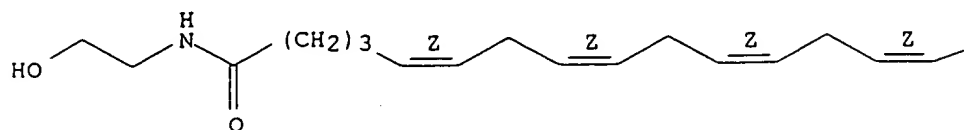
be distinct differences between anandamide and the cannabinoids with regard to their antinociceptive properties, and other properties vary as a



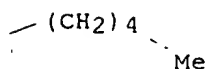
function of route of administration.  
 IT: 94421-68-8, Anandamide  
 RL: BAC (Biological activity or effector, except adverse); THU  
 (Therapeutic use); BIOL (Biological study); USES (Uses)  
 (pharmacol. activity of, cannabimimetic effects in)  
 RN 94421-68-8 CAPLUS  
 CN 5,8,11,14-Eicosatetraenamide, N-(2-hydroxyethyl)-, (5Z,8Z,11Z,14Z)- (9CI)  
 (CA INDEX NAME)

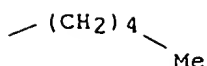
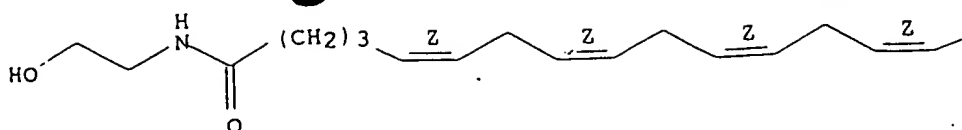
Double bond geometry as shown.

PAGE 1-A



PAGE 1-B





L24 ANSWER 2 OF 2 CAPLUS COPYRIGHT 2000 ACS  
 ACCESSION NUMBER: 1994:499682 CAPLUS  
 DOCUMENT NUMBER: 121:99682  
 TITLE: The pharmacological activity of anandamide, a putative endogenous cannabinoid, in mice  
 AUTHOR(S): Smith, Peter B.; Compton, David R.; Welch, Sandra P.; Razdan, Raj K.; Mechoulam, Raphael; Martin, Billy R.  
 CORPORATE SOURCE: Med. Coll. Virginia, Virginia Commonwealth Univ., Richmond, VA, USA  
 SOURCE: J. Pharmacol. Exp. Ther. (1994), 270(1), 219-27  
 CODEN: JPETAB; ISSN: 0022-3565  
 DOCUMENT TYPE: Journal  
 LANGUAGE: English  
 AB The arachidonic acid deriv. anandamide (arachidonylethanolamide) has been isolated from porcine brain and has been shown to bind competitively to the cannabinoid receptor. Although the pharmacol. activity of this compd. has not yet been fully detd., preliminary data suggest that it produces several effects similar to the cannabinoids. In the present expts. anandamide produced effects similar to those of .DELTA.9-tetrahydrocannabinol, including antinociception (as detd. in a latency to tail-flick evaluation), hypothermia, hypomotility and catalepsy in mice after i.v., i.t. and i.p. administration. In general, the effects of anandamide occurred with a rapid onset, but with a rather short duration of action. Prominent antinociceptive effects (>80% maximal possible effect) were measured immediately after i.v. and i.t. administration. Anandamide produced significant decreases in rectal temp. (2-4.degree.C) after either i.v. or i.t. injection. Maximal effects on motor activity (approx. 85% inhibition) were obsd. immediately after i.v. and i.p. administration and 10 min after i.t. administration. Max. immobility obsd. after i.v. administration was over 80%, yet that produced after i.p. and i.t. administration was too small (.1toeq.20%) to be considered pharmacol. relevant. Anandamide was less potent (1.3 to 18 times) than .DELTA.9-tetrahydrocannabinol in all behavioral assays. Pretreatment with nor-binaltorphimine, a kappa opioid antagonist which blocks i.t. .DELTA.9-tetrahydrocannabinol-induced antinociception, failed to alter antinociception after i.t. anandamide administration. Binding studies demonstrated that anandamide displaces [3H]CP-55,940 from rat whole brain P2 membrane preps. with a KD of 101 +/- 15 nM. These findings demonstrate that anandamide produces effects in a tetrad of tests used to predict cannabimimetic activity and supports the contention of its role as an endogenous cannabinoid ligand. However, there appear to be distinct differences between anandamide and the cannabinoids with regard to their antinociceptive properties, and other properties vary as a

function of route of administration.

IT 94421-68-8, Anandamide

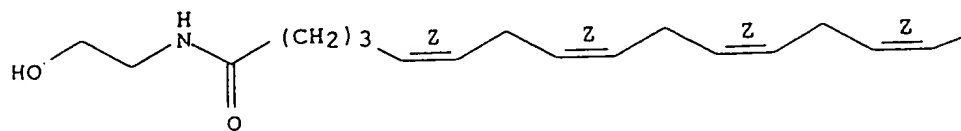
RL: BAC (Biological activity or effector, except adverse); THU  
(Therapeutic use); BIOL (Biological study); USES (Uses)  
(pharmacol. activity of, cannabimimetic effects in)

RN 94421-68-8 CAPLUS

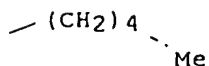
CN 5,8,11,14-Eicosatetraenamide, N-(2-hydroxyethyl)-, (5Z,8Z,11Z,14Z)- (9CI)  
(CA INDEX NAME)

Double bond geometry as shown.

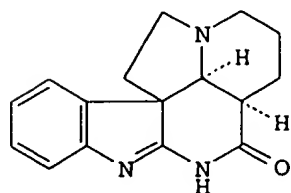
PAGE 1-A



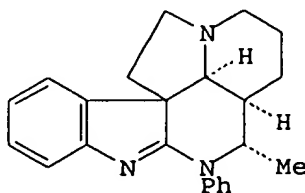
PAGE 1-B



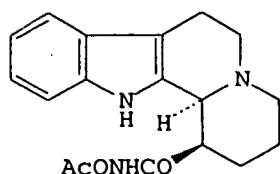
L9 ANSWER 6 OF 32 CAPLUS COPYRIGHT 1996 ACS  
 DN 111:233315  
 TI Rearrangement of indolo[2,3-a]quinolizidines to derivatives with  
 E-azaaspidospermane skeleton  
 AU Demuyneck, L.; Cherest, M.; Lusinchi, X.; Thal, C.  
 CS Inst. Chim. Subst. Nat., CNRS, Gif-sur-Yvette, 91198, Fr.  
 SO Tetrahedron Lett. (1989), 30(6), 719-22  
 CODEN: TELEAY; ISSN: 0040-4039  
 DT Journal  
 LA French  
 GI



I

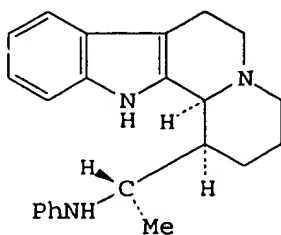


II



AcONHCO

III



IV

AB A rearrangement involving electron deficient nitrogen atoms gives original  
 E-azaaspidospermane derivs. I and II from indolo[2,3-a]quinolizidine amino  
 derivs. III and IV, resp.

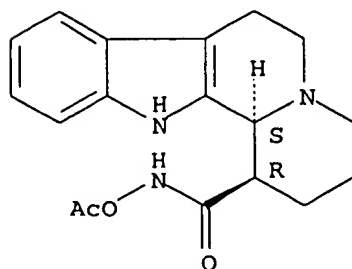
IT 123795-66-4P

(prepn. and rearrangement of, azaaspidospermane deriv. from)

RN 123795-66-4 CAPLUS

CN Indolo[2,3-a]quinolizidine-1-carboxamide, N-(acetyloxy)-1,2,3,4,6,7,12,12b-  
 octahydro-, trans-(+.-)- (9CI) (CA INDEX NAME)

Racemate. One enantiomer shown.



# Réarrangement d'indolo[2,3-a]quinolizidines en dérivés à squelette E-azaaspidospermane

L. Demuyne, M. Chérest, X. Lusinchi et C. Thal

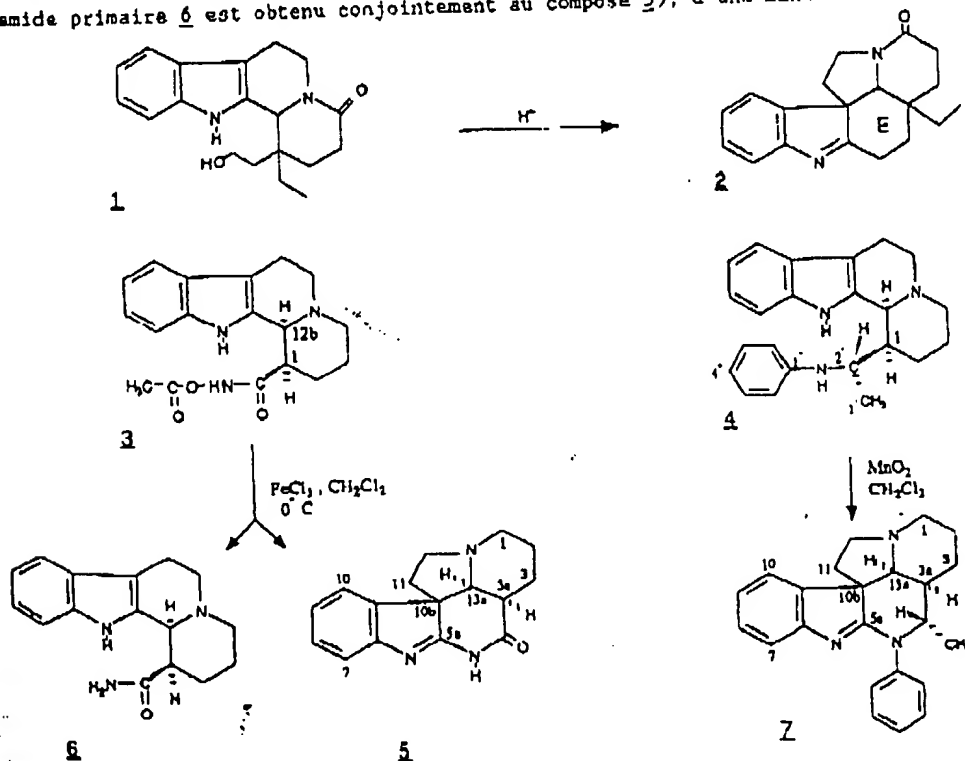
Institut de Chimie des Substances Naturelles, CNRS, 91198 Gif-sur-Yvette, France

**Summary :** A rearrangement involving electron deficient nitrogen atoms gives original E-azaaspidospermane derivatives from indolo[2,3-a]quinolizidine aminocompounds.

Le réarrangement d'indolo[2,3-a]quinolizidines (p. ex. **1**) en composés à squelette aspidospermane **2** est connu<sup>1,2</sup> ; il est l'inverse du réarrangement biogénétique "aspidospermane ---> éburnane"<sup>3</sup> qui a été notamment mis à profit lors d'une hémisynthèse de la vincamine<sup>4</sup>.

Nous décrivons ici un réarrangement de dérivés azotés à squelette indoloquinolizidine qui conduit à des composés possédant le squelette E-azaaspidospermane non encore décrit<sup>5</sup>.

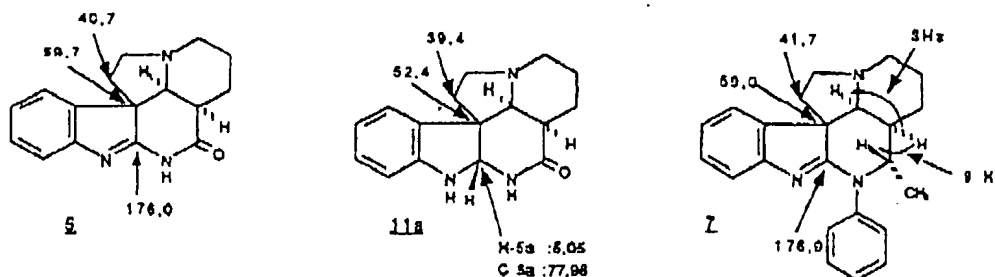
L'acide hydroxamique O-acylé **3** et l'amine aromatique **4**, traités respectivement par le perchlorure de fer et le dioxyde de manganèse, conduisent aux indolénines originales **5** et **7** (l'amide primaire **6** est obtenu conjointement au composé **5**), d'une manière inattendue.



Le but recherché était la création d'une liaison N-N entre l'atome d'azote indolique et l'azote amidinique, considérée comme une extension de la réaction décrite dans 1 mémoire précédent.

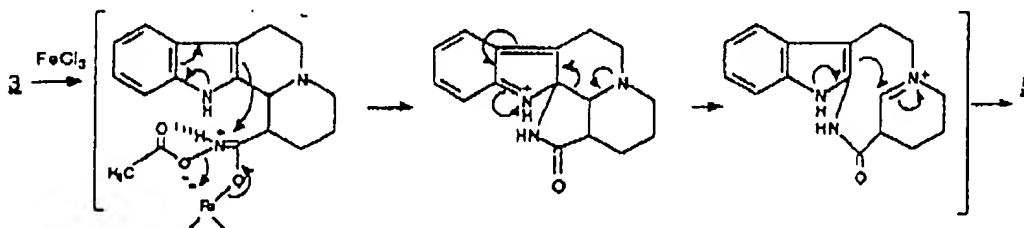
Les composés 3 et 4 sont préparés à partir de l'énamine 8<sup>6</sup> selon le schéma 1<sup>7,8</sup>. Tous les intermédiaires sont nouveaux, à l'exception de la cétone 10b<sup>9</sup>.

Le produit de réarrangement de 3 présente les caractéristiques spectrales d'une indolénine à squelette aspidospermane (données de RMN<sup>13</sup>C notamment<sup>10</sup>). Pour établir parfaitement la structure de 5<sup>11</sup>, ce composé a été réduit par le borohydrure de sodium ; deux isomères 11a et 11b sont obtenus dans le rapport 70/30. L'indolénine 11a majoritaire, en plus des caractéristiques spectrales propres à la série aspidospermane, possède un enchaînement diaminique très caractéristique en RMN<sup>1</sup>H et RMN<sup>13</sup>C<sup>12</sup>. La preuve définitive de la structure de 11a est fournie par l'établissement de la structure aux R.X.<sup>13</sup> qui permet notamment d'établir les configurations relatives des carbones 3a, 5a et 13a.



La structure de l'indolénine 7<sup>14</sup>, produit de réarrangement de 4, découle des observations structurales précédentes. En outre, la détermination de la relation trans entre les deux hydrogènes 3a et 4 (J = 9 Hz), montrant une configuration S\* du carbone 4, permet, par voie de conséquence, d'attribuer au carbone 2' de l'anine 4 précurseur la même configuration S\*.

La formation de l'indolénine 5 peut s'interpréter ainsi : la complexation de la fonction hydroxamique O-acylée par le chlorure ferrique<sup>15</sup> se traduirait par la formation d'un centre azoté déficient en électrons réagissant avec le carbone 12a, nucléophile, du noyau indolique, avec départ du groupement O-acylé. Cette réaction d'un anhydride



hydroxamique activé par complexation avec le chlorure ferrique est à rapprocher de la réactivité des chloramines. L'atome d'azote de ces dernières est électrophile et peut conduire, à la limite, par hétérolyse, à un nitrénium. A la différence du carbocation, le nitrénium peut exister à l'état triplet sur lequel un transfert d'hydrogène peut s'effectuer<sup>16</sup>. Les réactions hétérolytiques des chloramines sont en fait souvent accompagnées de réduction en amine. Le dérivé **3** réagit de façon analogue, le départ du groupement acyle s'accompagnant soit de la substitution conduisant au dérivé **5**, soit d'un transfert d'hydrogène conduisant au dérivé **6**<sup>17</sup>.

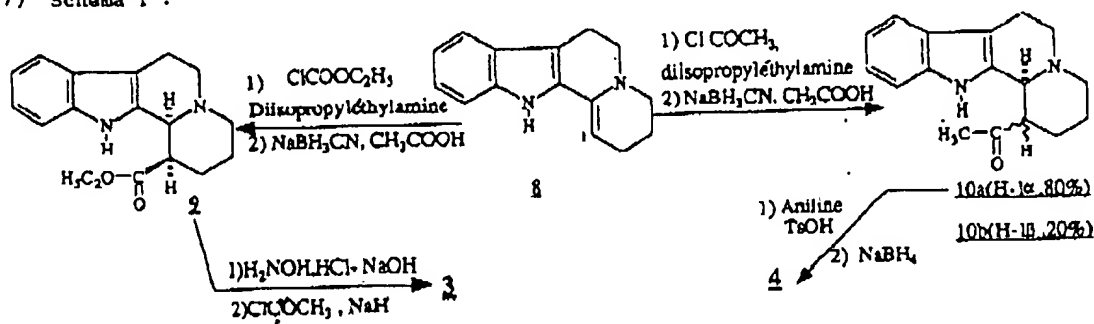
En ce qui concerne l'amine aromatique **4**, des intermédiaires radicalaires de type aminyle sont envisageables (ils sont très souvent évoqués lors des oxydations d'amines avec le dioxyde de manganèse<sup>18</sup>). Néanmoins aucun élément ne permet pour le moment de privilégier une voie radicalaire par rapport à une voie ionique.

**Conclusion :** Nous avons décrit des produits de réarrangement à squelette E-aza-5 aspido-permane original. Les mécanismes impliquent l'existence d'espèces intermédiaires à atomes d'azote déficients en électrons que nous nous proposons de mieux définir. Des implications synthétiques sont actuellement à l'étude.

**Remerciements :** Nous remercions la société Roussel-Uclaf pour l'attribution d'une bourse d'ingénieur-docteur à l'un d'entre nous (Luc Damuyck) ainsi que Mlle A. Chironi et M. C. Riche pour l'étude cristallographique<sup>13</sup>.

#### Notes - Bibliographie :

- (1) J.E.D. Barton et J. Harley-Mason, *Chem. Comm.*, 1965, 298.
- (2) S. Takano, K. Shishido, J. Matsuzaka, M. Sato et K. Ogasawara, *Heterocycles*, 1979, **12**, 307.
- (3) E. Wenkert et B. Wickberg, *J. Am. Chem. Soc.*, 1965, **87**, 1580.
- (4) G. Hugel, B. Gourdiér, J. Lévy et J. Le Men, *Tetrahedron*, 1980, **36**, 511.
- (5) Ces résultats font partie de la thèse de L. Damuyck ; thèse de Doctorat en Science, Université de Paris XI, Orsay, 4 mars 1988.
- (6) R.N. Schut et T.J. Leipzig, *J. Heter. Chem.*, 1966, **3**, 101.
- (7) Schéma 1 :



Les préparations et descriptions des composés sont décrites en réf. 5 : 10a est très difficile à isoler stéréochimiquement pur, car toujours souillé de son isomère 10b qui est le seul décrit.

- (8) 3 : Solide jaune amorphe ; SM(IE) (m/z) :  $M^+$  = 328 ; IR (CHCl<sub>3</sub>, cm<sup>-1</sup>) : 1715 (C=O ester), 1590 (C=O acide hydroxamique) ; <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, δ) : 1,50 - 3,20 (11H, m), 3,55 (H12b, m, J12b-1 3 Hz), 5,75 (NH amide), 6,95 - 7,45 (4H, m), 11 (NH indole).  
4 : Huile ; SM(IE) (m/z) :  $M^+$  = 345 ; IR (CHCl<sub>3</sub>, cm<sup>-1</sup>) : 2950 - 2900, 2830, 2790, 2730 (bandes Bohlmann-Wenkert) ; <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, δ) : 1,05 (CH<sub>3</sub>, d, J = 7 Hz), 1,40-3,20 (11H, m), 3,75-3,90 (H12b et H2', m), 4,30 (NH, d, J = 5 Hz), 6,50 - 7,60 (9H, m), 8,39 (NH indole) ; <sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>, δ) : 20,6 (CH<sub>3</sub>), 20,9 (C7), 22,9 (C3), 28,0 (C2), 42,4 (C1), 50,2 (C2'), 53,5-54,9 (C4 et C6), 62,2 (C12b), 109,6 (C7a), 110,8 (C11), 113,0 (C2'' et C6''), 116,5 (C4''), 117,9 (C9), 119,3 (C8), 121,2 (C10), 127,6 (C7b), 129,0 (C3'' et C5''), 133,8 (C12a), 136,3 (C11a), 147,4 (C1'').
- (9) E. Wenkert, K.G. Dave et F. Haglid, *J. Am. Chem. Soc.*, 1965, 87, 5461.
- (10) E. Wenkert, B. Porter, D.P. Simmons, J. Ardisson, N. Kunesch et J. Poisson, *J. Org. Chem.*, 1984, 49, 3733.
- (11) 5 : Cristaux blancs (méthanol) ; F. : + 243-5°C ; Rdt = 13% ; SM(IE) (m/z) :  $M^+$  = 267 ; IR (CHCl<sub>3</sub>, cm<sup>-1</sup>) : 1710 (C=O amide), 1630 (C=N indolénine) ; UV (EtOH absolu, nm, log ε) : 224(4,07), 281(3,59) ; <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, δ) : 1,35-2,90 (9H, m), 3,10-3,25 (3H, m), 7,10-7,55 (5H, m) ; <sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>, δ) : cf. fig. 5.
- (12) 11a : Cristaux blancs (méthanol) ; F. : + 219-21°C ; SM(IE) (m/z) :  $M^+$  = 269 ; IR (CHCl<sub>3</sub>, cm<sup>-1</sup>) : 1670 (C=O amide), 1615 (NH indolénine) ; UV (EtOH absolu, nm, log ε) : 205,1 (2,42), 243,2 (3,84), 297,3 (3,60) ; <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, δ) : 1,10-1,30 (H3, m), 1,40-1,60 (H2, m), 1,70-1,90 (H2, m), 2,00-2,20 (H1 et H1', m), 2,25-2,50 (H12, H11, H3 et H13a, m), 2,80 (H3a, m), 3,10-3,20 (H1 et H12, m), 4,70 (NH indolénine), 5,03 (H5a, d, J = 6 Hz), 6,70 (H7, d), 6,85 (H9, dd), 7,15 (H8 et H10, m), 7,30 (NH amide) ; <sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>, δ) : cf. fig. 11a.
- (13) Ces données cristallographiques seront publiées ultérieurement.
- (14) 7 : Huile ; Rdt : 46% ; SM(IE) (m/z) :  $M^+$  = 343 ; IR (CHCl<sub>3</sub>, cm<sup>-1</sup>) : 1610 (C=C), 1560 (C=N) ; UV (EtOH absolu, nm, log ε) : 206,8 (4,35), 286,6 (3,71) ; <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, δ) : 0,95 (CH<sub>3</sub>, d), 1,35-1,70 (H3, H3a et 2H2, m), 1,80-2,00 (H3 et H11, m), 2,35-2,50 (H11, m), 2,65-2,80 (H1, m), 2,95-3,00 (H12, m), 3,05-3,20 (H1, H12 et H13a, m), 4,70 (H4, m), 7,00 (H9, dd), 7,10-7,70 (8H, m) ; <sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>, δ) : 17,3 (CH<sub>3</sub>), 20,8 (C2), 26,2 (C3), 41,7 (C11), 43,5 (C3a), 49,4 (C1), 51,8 (C12), 54,0 (C4), 59,0 (C10b), 65,5 (C13a), 117,3 (C4''), 119,8 (C7), 121,1 (C9), 127,8 (C10), 129,1 (C3' et C5'), 129,3 (C2' et C6'), 141,1 (C10a), 143,0 (C1'), 155,6 (C6a), 178,9 (C5a).
- (15) M. Chereat et X. Lusinchi, *Tetrahedron Letters*, publication précédente.
- (16) C.-P. Koser, *J. Chem. Soc. Chem. Comm.*, 1973, p. 461 et références citées.
- (17) 6 : Poudre blanche (hexane-acétone) ; Rdt = 16% ; SM(IE) (m/z) :  $M^+$  = 269 ; IR (CHCl<sub>3</sub>, cm<sup>-1</sup>) : 1655 (C=O amide), 1585 (NH amide) ; <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, δ) : 1,30-3,30 (11H, m), 3,35 (H12b, d, J1-12b 2,7 Hz), 5,80 (NH), 7,10-7,55 (4H, m), 8,55 (NH indole) ; <sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>, δ) : 21,5 (C7), 22,0 (C3), 27,4 (C2), 44,1 (C1), 53,6-55,6 (C4 et C6), 61,0 (C12b), 108,4 (C7a), 111,4 (C11), 117,5 (C9), 119,1 (C8), 121,4 (C10), 126,7 (C7b), 132,9 (C12a), 136,6 (C11a), 176,3 (C=O).
- (18) A.J. Fatfadi, *Synthesis*, 1976, 133.

(Received in France 16 December 1988)



L9 ANSWER 9 OF 32 CAPLUS COPYRIGHT 1996 ACS

DN 107:197202

TI The action of acetyl chloride and of acetic anhydride on the lithium nitronate salt of 2-phenylnitroethane. Reactivity of the intermediate nitrile oxide as an electrophile or as a dipole, depending on the nature of the medium

AU Cherest, M.; Lusinchi, X.

CS Inst. Chim. Subst. Nat., CNRS, Gif sur Yvette, 91190, Fr.

SO Tetrahedron (1986), 42(14), 3825-40

CODEN: TETRAB; ISSN: 0040-4020

DT Journal

LA French

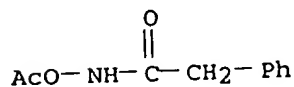
AB The lithium nitronate salt derived from 2-phenylnitroethane reacts with acetic anhydride and with acetyl chloride to give an intermediate nitrile oxide. Depending on the protonating character of the medium, this latter can react either as a 1,3 dipole to give the furoxan or, in the presence of a dipolarophile, the corresponding adduct; or as an electrophile leading to the chloroxime or to derivs. of benzohydroxamic acid. The formation of the nitrile oxide, by loss of acetic acid from a nitronic-acetic mixed anhydride, appears to be the most plausible reaction pathway accounting for the above observations.

IT 110915-73-6P

(prepn. of)

RN 110915-73-6 CAPLUS

CN Benzeneacetamide, N-(acetyloxy)- (9CI) (CA INDEX NAME)



This Page Is Inserted by IFW Operations  
and is not a part of the Official Record

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,  
please do not report the images to the  
Image Problems Mailbox.**

ACTION DU CHLORURE D'ACETYLE ET DE L'ANHYDRIDE ACETIQUE  
SUR LE NITRONATE DE LITHIUM DERIVE DU PHENYL-2 NITROETHANE.  
REACTIVITE ELECTROPHILE OU DIPOLAIRE, EN FONCTION DU MILIEU.  
DE L'OXYDE DE NITRILE INTERMEDIAIREMENT FORME

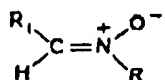
M. CHEREST et X. LUSINCHI

Institut de Chimie des Substances Naturelles du CNRS, 91190 Gif/Yvette, France

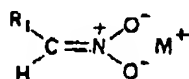
(Received in France 14 April 1986)

Abstract - The lithium nitronate salt derived from 2-phenyl nitroethane reacts with acetic anhydride and with acetyl chloride to give an intermediate nitrile oxide. Depending on the protonating character of the medium, this latter can react either as a 1,3 dipole to give the furoxan or, in the presence of a dipolarophile, the corresponding adduct; or as an electrophile leading to the chlorooxime or to derivatives of benzohydroxamic acid. The formation of the nitrile oxide, by loss of acetic acid from a nitronic-acetic mixed anhydride, appears to be the most plausible reaction pathway accounting for the above observations.

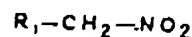
L'analogie structurale entre une nitrone 1 et un nitronate 2 peut suggérer une analogie réactionnelle entre les deux fonctions. Pour l'action d'un chlorure ou d'un anhydride d'acide la comparaison est rendue difficile par manque d'information concernant les nitronates. Si pour une nitrone les facteurs déterminants ont été récemment précisés (16), pour un nitronate les informations disponibles, dont certaines sont très anciennes (1 a-e) restent fragmentaires et parfois divergentes. C'est ainsi que l'action d'un chlorure d'acide sur un nitronate 2 dérivé



1



2

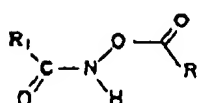


3

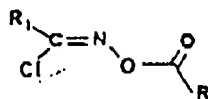
d'un nitro-alcane primaire 3 peut conduire à un acide hydroxamique O-acylé 4 (2,3), réaction considérée comme générale (12, p. 464), ou à une chloro-oxime O-acylée 5 (4).

3826

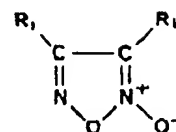
M. CHEREST et X. LUSINCHI



4



5



6

Les interprétations proposées, bien que s'accordant sur la formation initiale d'un anhydride mixte a (schéma 1) sont par ailleurs diverses. Cet anhydride se réarrangerait par l'intermédiaire d'une structure oxaziridine b pour conduire à l'acide hydroxamique O-arylé 4 (3). Une autre voie passerait par la formation d'un oxyde de nitrile c qui réagirait par addition d'eau et acylation (l'origine de l'eau restant imprécisée) (2). L'oxyde de nitrile pourrait également conduire à la chlorooxime acylée par addition 1-3 du chlorure d'acide (5) (6).

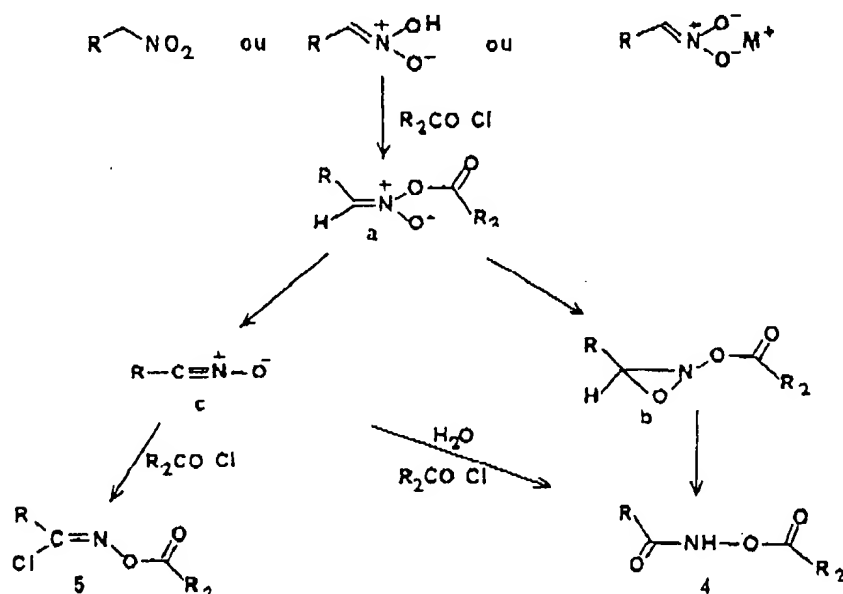


Schéma 1

La formation intermédiaire d'un oxyde de nitrile est étayée dans certains cas par l'isolement d'un furoxanne 6 (5) résultant d'une dimérisation (7) ou par piégeage par un dipolarophile (5).

En fait les données publiées jusqu'à présent ne constituent pas une étude de réactivité suffisamment détaillée qui permette de vérifier les interprétations proposées, ces dernières par ailleurs ne tenant généralement compte que d'une partie des interprétations possibles.

Une étude réactionnelle effectuée sur le nitronate de lithium 8 dérivé du phényl-2 nitro-éthane a montré que ce substrat réagissait différemment selon les conditions et que l'action comparée du chlorure d'acétyle et de l'anhydride acétique permettait de sélectionner parmi les voies réactionnelles possibles une voie permettant de rendre compte de façon plus cohérente de l'ensemble des faits observés.

Action du chlorure d'acétyle et de l'anhydride acétique sur le nitronate 8

Dans l'éther le chlorure d'acétyle est sans action sur le phényl-2 nitroéthane, il réagit par contre sur le nitronate de lithium correspondant 8 et les résultats obtenus dans diverses conditions ont été rassemblés dans le Tableau 1

TABLEAU 1  
Action du chlorure d'acétyle sur le nitronate 8 (température ambiante)

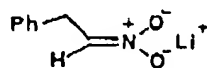
Entrée	CH <sub>3</sub> COCl éq. mol.	Milieu	Temps	Produits & a)						Bilan
				<u>9</u>	<u>10</u>	<u>11</u>	<u>12</u>	<u>6b</u> )	<u>7</u>	
1	1	Et <sub>2</sub> O	22h	14,7	23,6		7,3	23,6	26,7	95,9
2	4,5	Et <sub>2</sub> O	20h	74	15	10				99
3	7,7	EtOH 95°	1h	81					14	95
4	6	EtOH 95° + HCO <sub>3</sub> Na (10 éq)	10mn					78	22	100
5	8,7	H <sub>2</sub> O + AcONa	20mn	11		6			73	90
6	8,8	EtOH 95° + AcONa (4,8 éq)	20mn	quant					trace	100
7	3	Py	10mn		85				6	91

a) Les rendements sont obtenus par évaluation des quantités relatives de produits sur le spectre de RMN du produit brut en tenant compte du rendement de ce dernier. Le milieu en fin de réaction est traité par une solution aqueuse de HCO<sub>3</sub>Na qui au contraire d'une solution de soude est sans action sur 9 et 11.

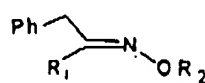
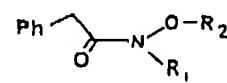
b) R<sub>1</sub> = CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>.



7



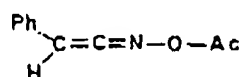
8

9 R<sub>1</sub>=Cl R<sub>2</sub>=H10 R<sub>1</sub>=Cl R<sub>2</sub>=Ac11 R<sub>1</sub>=H R<sub>2</sub>=Ac12 R<sub>1</sub>=R<sub>2</sub>=Ac

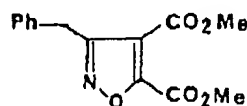
Ce tableau fait ressortir une variation notable des résultats en fonction des conditions. La chloro-oxime 9 est obtenue avec un haut rendement dans l'éthanol à 95° en présence ou non d'acétate de sodium avec comme seul produit secondaire le dérivé nitré 7 (entrées 3 et 6). En présence d'hydrocarbonate de sodium c'est le furoxanne 6 qui est formé (entrée 4). Avec une suspension de nitronate dans l'éther apparaissent secondairement des dérivés de l'acide hydroxamique 11 et 12, et les résultats diffèrent notablement selon qu'un équivalent molaire ou un excès de chlorure d'acide est mis en jeu (entrées 1 et 2). Dans la pyridine la chloro-oxime acétylée 10 est obtenue avec un haut rendement (entrée 7).

Une chloro-oxime est plus généralement obtenue par halogénéation d'une oxime (8 p. 743). Son obtention par action d'un chlorure d'acide sur un nitronate n'a été qu'exceptionnellement signalée (9). Le plus souvent cette action conduit à une chloro-oxime O-acylée (4-6) ou à un acide hydroxamique O-acylé (2,3).

En milieu alcalin la chloro-oxime 9 conduit au furoxanne 6 ( $R_1 = \text{CH}_2\text{-C}_6\text{H}_5$ ), réaction connue qui résulte de la dimérisation de l'oxyde nitrile intermédiairement formé (8 p. 750). Par acétylation dans la pyridine la même chloro-oxime conduit au dérivé O-acétylé 10. Ce dernier, contrairement à la chloro-oxime 9 ne réagit pas avec la soude à la température ambiante. Dans la pyridine à 65° il conduit à la cétène-oxime O-acylée 13, dont la structure est établie sur



13



14

l'ensemble des données décrites dans la partie expérimentale. Il ne semble pas que la littérature contienne d'exemple de cétène-oxime O-acylée et seulement deux exemples de cétène-oximes ont été décrits (10).

L'acide hydroxamique O-acylé 11 est caractérisé par sa solubilité dans une solution aqueuse alcaline (11, p. 379). Sa structure est confirmée par identification avec le produit d'acétylation de l'acide hydroxamique correspondant préparé lui-même par action de l'hydroxylamine sur le phényl-2 acétate d'éthyle. Il est connu que les acides hydroxamiques sont sélectivement monoacylés à l'oxygène (11, p. 379).

Les résultats obtenus avec l'anhydride acétique en excès sont rassemblés dans le Tableau 2. L'acide hydroxamique diacylé 12 est obtenu avec un rendement élevé dans l'éther après un temps prolongé (entrée 1). Dans un temps court le dérivé mono-acylé 11 est obtenu accompagné du furoxanne 6 ( $R_1 = \text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ ) (entrée 2). Dans la pyridine une quantité notable de cétène-oxime O-acétylée 13 est formée (entrée 9).

#### Réaction en présence d'acétylène dicarboxylate de méthyle

Des réactions de condensation 1-3 dipolaires ont été effectuées à partir des nitronates en présence d'un chlorure ou d'un anhydride d'acide et d'un dipolarophile éthylénique ou acétylénique (3,5). Selon les auteurs l'intermédiaire dipolaire formé in situ serait soit un oxyde de nitrile (5) soit un anhydride mixte résultant de l'action de l'agent acylant sur le nitronate (3).

TABLEAU 2

Action de l'anhydride acétique sur le nitronate 8 (température ambiante)

Entrée	Ac <sub>2</sub> O éq.mbl.	Solvant	Conditions	Produits % a)						bilan
				11	12	6 <sup>b)</sup>	7	13	9	
1	3	Et <sub>2</sub> O	65h.		82		13			95
2	3	Et <sub>2</sub> O	10mn puis H <sub>2</sub> O 15mn	44		38	17			99
3	3	Et <sub>2</sub> O-H <sub>2</sub> O	1h.	47		23	23			93
4	3	Et <sub>2</sub> O-H <sub>2</sub> O	3mn puis NaOH (H <sub>2</sub> O 15mn)	13		69	16			98
5	3	Et <sub>2</sub> O-H <sub>2</sub> O	NaOH - 15mn			76				76
6	3	EtOH, 95°	1h.	49,8	trace	19,4	27,6			96,8
7	3	EtOH 95°-H <sub>2</sub> O 1/1	20mn	41,7	trace	28,3	23,6			93,6
8	3	EtOH 95°	CIL (10 éq) 10mn	17	u	5	29		38	93
9	3	Py	15mn	13			43	37		93

a) les rendements sont évalués à partir du rendement en produit brut et du rapport des produit mesuré sur le spectre de RMN <sup>1</sup>H. b) R<sub>1</sub> = CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>.

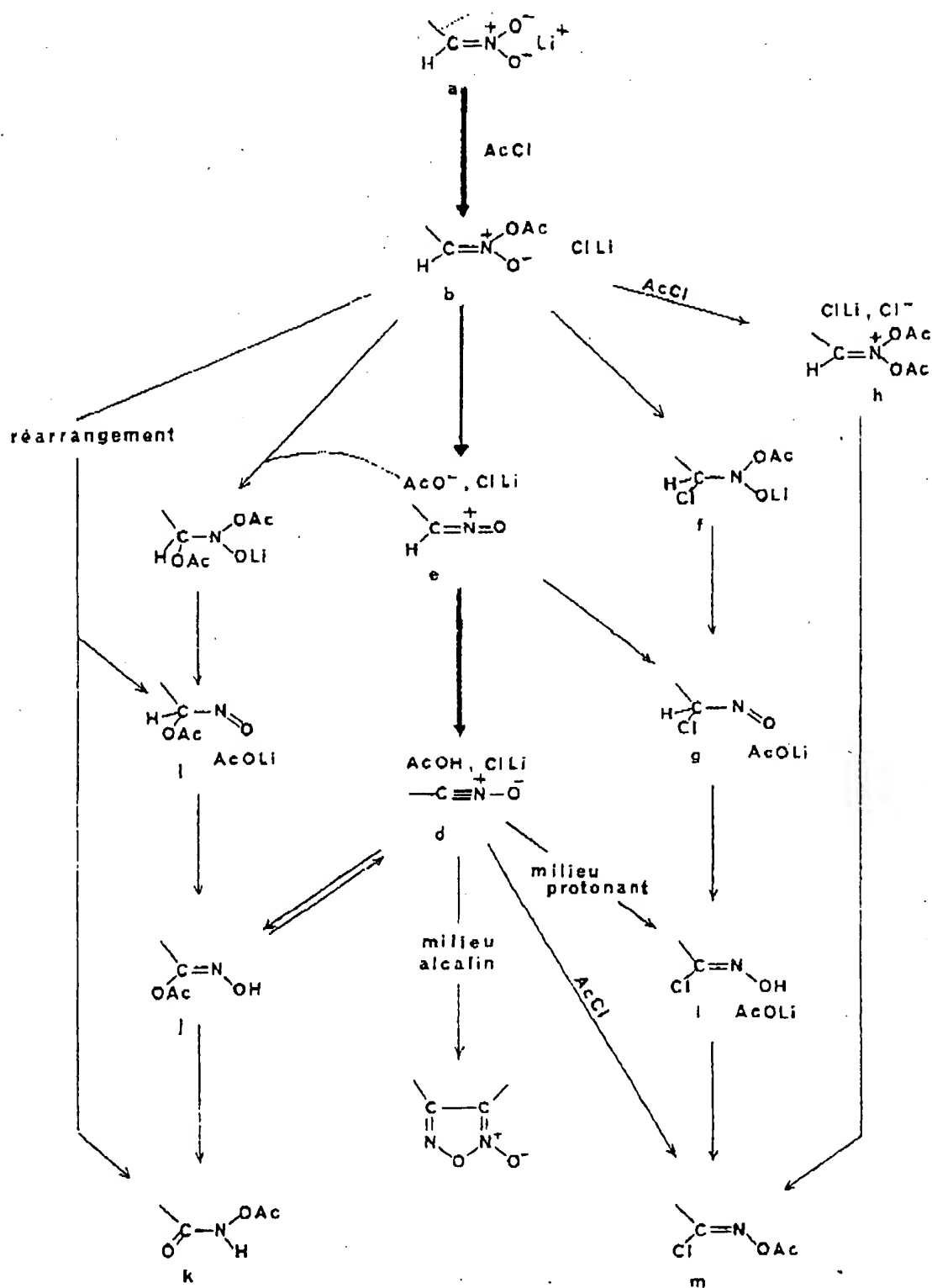
Plus généralement les mêmes condensations sont effectuées à partir d'une chloro-oxime et d'un dipolarophile en présence d'une base. L'intermédiaire est alors un oxyde de nitrile.

Avec l'acétylène-dicarboxylate de méthyle comme dipolarophile trois réactions ont été effectuées dans les conditions et avec les résultats suivants :

- Préparation préalable de la chloro-oxime dans l'éthanol (tableau 1, entrée 3) suivie de condensation avec l'acétylène-dicarboxylate de méthyle dans le chlorure de méthylène en présence d'une solution aqueuse de soude : adduit 14, 82,3% ;

- Action du chlorure d'acétyle dans l'éther sur un mélange du nitronate et de l'acétylène-dicarboxylate de méthyle : adduit 14, 25% ; chloro-oxime 68% ;

- Action de l'anhydride acétique dans l'éther sur le même mélange : adduit 59%, dérivé nitré 36%, absence de furoxanne 6 (R<sub>1</sub> = CH<sub>2</sub>-(C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)) et de l'acide O-acétyl hydroxamique 11.

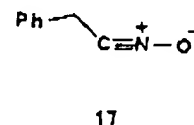
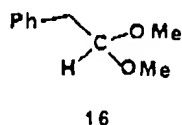
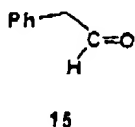


### Schéma 2



Interprétation des résultats

Quelques propriétés du nitronate 8 sont à préciser au préalable. Ce nitronate est soluble dans l'eau et l'éthanol, et insoluble dans les solvants tels que l'éther ou le chlorure de méthylène. En présence d'acide acétique et d'eau il conduit quantitativement au dérivé nitré. En présence d'acide chlorhydrique ou sulfurique, dans les conditions de la réaction de Nef (12, p. 384), il conduit en milieu aqueux au phényl-acétaldéhyde 15 et en milieu méthanolique au diméthyl-cétal correspondant 16.



Pour les réactions effectuées en milieu anhydre traitées ensuite par une solution aqueuse alcaline le nitronate qui n'aurait pas réagi reste dans la phase aqueuse. Si la phase organique contient du dérivé nitré c'est que ce dernier s'est formé au cours de la réaction en milieu anhydre.

Les schémas 2 et 4, correspondant respectivement à l'action du chlorure d'acétyle et de l'anhydride acétique, rassemblent les voies possibles déjà proposées ou raisonnablement imaginables qui peuvent rendre compte des résultats observés.

La première étape, formation d'un anhydride mixte selon  $a + b$  est commune aux deux schémas. Elle est très généralement admise et rend compte de l'activation du nitronate. A partir de nitronates dérivés de nitro-alcanes secondaires de tels anhydrides mixtes ont été effectivement isolés (12 p. 401).

Des différentes voies possibles seule celle proposée par Mc KILLOP et KOBYLECKI (3) paraît a priori peu probable. Elle fait en effet intervenir une isomérisation nitronate  $\rightarrow$  oxaziridine qui n'est obtenue que par voie photochimique (13). Cependant un autre réarrangement faisant intervenir l'intermédiaire j peut être envisagé selon le schéma 3 :

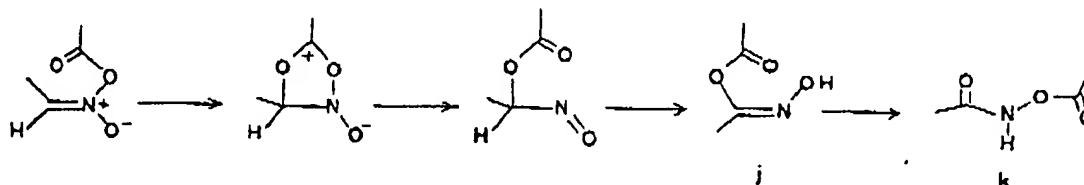


Schéma 3

Un tel intermédiaire a été proposé par DIGNAN et Coll. (14) pour rendre compte de l'action de l'acide acétique sur un oxyde de nitrile (schéma 5).

3832

M. CHEKEST et X. LUSINCII

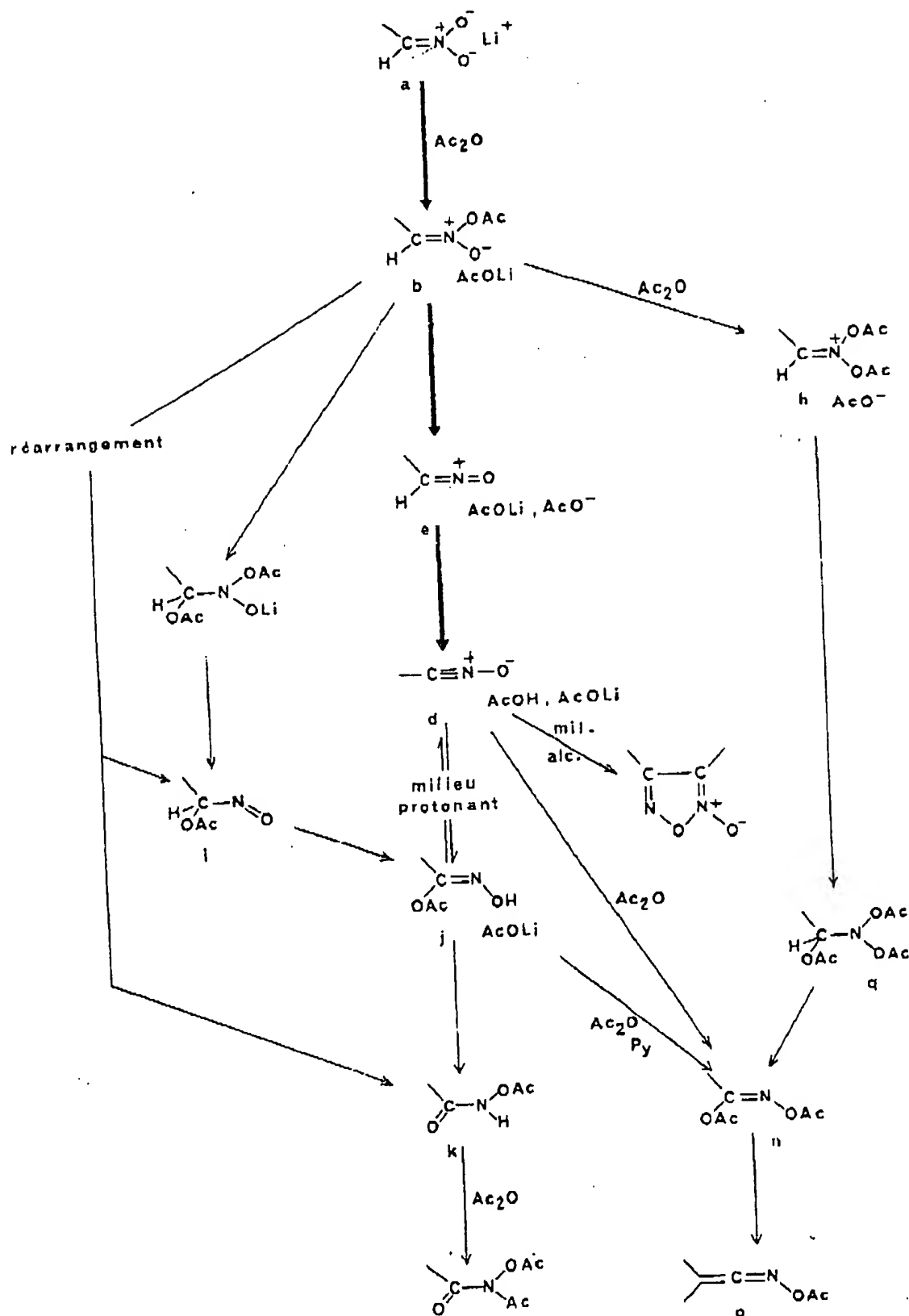


Schéma 4

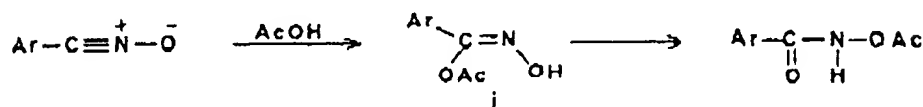


Schéma 5

L'intermédiaire j doit avoir une structure z pour que le réarrangement se fasse sur l'oxygène (14). Cette condition peut être remplie si, selon une suggestion de JUST et DAHL (15) le groupement acétyle participe au réarrangement de l'intermédiaire nitroso selon le schéma 6 :

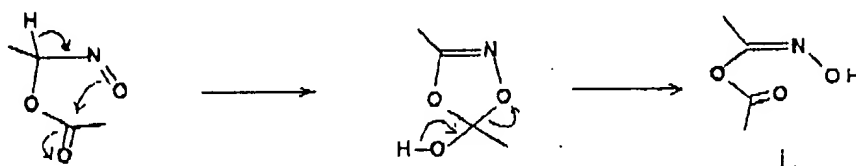


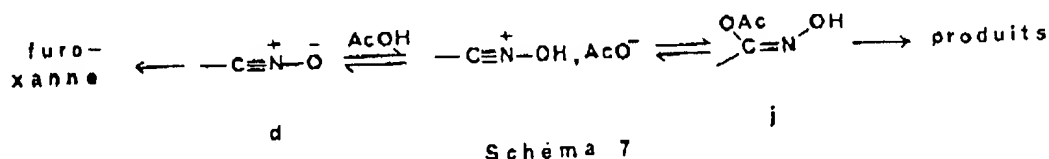
Schéma 6

La voie du réarrangement ne peut donc être exclue a priori. Cependant, à première vue, il semble que cette voie ne puisse rendre compte que de la formation de l'acide hydroxamique O-acétylé, la chloro-oxime g ne pouvant résulter que de l'addition de l'ion chlorure libéré dans la première étape sur un intermédiaire électrophile b, e ou d. La même voie peut être suivie avec l'anhydride acétique. En effet en présence d'ion chlorure la chloro-oxime g est obtenue en concurrence avec l'acide hydroxamique O-acétylé 11 (tableau 2, entrée 8). Ce dernier pourrait donc également résulter d'un piégeage de l'ion acétate.

Le fait qu'avec le chlorure d'acétyle (Tableau 1, schéma 2) la chloro-oxime soit obtenue exclusivement (entrées 3 et 6) ou très préférentiellement (entrée 2) pourrait faire croire à une attaque rapide de l'ion chlorure sur l'anhydride mixte b (schéma 2, voie a + b + f + g + l). L'examen par RMN  $^1\text{H}$  de la réaction dans le deutéro-chloroforme établit que l'étape lente est la première et que de l'anhydride acétique apparaît immédiatement dans le milieu. Les ions acétates et chlorures sont donc présents dès le début mais l'ion acétate est piégé par le chlorure d'acétyle. Cette observation explique, dans le cas du chlorure d'acétyle, l'addition préférentielle de l'ion chlorure non modifiée par addition d'acétate (Tableau 1, entrée 6), alors qu'avec l'anhydride acétique l'ion chlorure concurrence l'ion acétate (Tableau 2, entrée 8). De la même façon, les différences observées selon que le chlorure d'acétyle est utilisé en quantité stoechiométrique ou en excès (Tableau 1, entrées 1 et 2) s'expliquent par le fait que dans le premier cas, le chlorure d'acide étant consommé à mi-réaction celle-ci se poursuit avec l'anhydride acétique formé, ce qui peut être observé par RMN. Ces observations n'apportent donc pas d'informations quant à la voie suivie.

Avec l'anhydride acétique (Tableau 2, schéma 4) des différences observées selon que la réaction est effectuée en présence ou en absence d'eau ont permis de mettre en évidence la formation intermédiaire d'un oxyde de nitrile. Dans l'éther, l'acide hydroxamique diacétylé 12 est obtenu avec un haut rendement (entrée 1). Le dérivé mono-acétylé 11 peut être obtenu par diminution du temps de réaction mais il est alors accompagné par le furoxanne 6 (entrée 2). Ce

dernier n'a pu se former qu'au cours du traitement ultérieur par l'eau. En fait dans un mélange éther-eau, dans lequel le nitronate est soluble, un résultat analogue est observé (entrée 3). Un intermédiaire de la réaction évolue donc différemment selon que le milieu contient ou non de l'eau. Cet intermédiaire peut être observé par RMN  $^1\text{H}$ . Dans le deutério-chloroforme il est possible de suivre la formation de l'acide hydroxamique O-acylé 11 qui disparaît ensuite progressivement aux dépens du dérivé diacylé 12. Si dans les premières minutes de la réaction le milieu est agité avec de l'eau, un singulet à 3,82ppm apparaît immédiatement et disparaît ensuite progressivement aux dépens des signaux du dérivé mono-acylé et du furoxanne. Cet intermédiaire est également observable au cours de la réaction en milieu anhydre, mais il est alors d'une très faible intensité et persiste tant qu'il se forme de l'acide hydroxamique O-acylé. Ce signal a pu être attribué à l'oxyde de nitrile 17 de la façon suivante : Une solution de la chloro-oxime 9 dans la deutériochloroforme est agitée au contact d'une solution de soude, et observée par RMN. Le singulet à 3,78ppm correspondant au méthylène benzylique de la chloro-oxime est immédiatement remplacé par un singulet à 3,82ppm qui disparaît ensuite progressivement aux dépens des signaux du furoxanne. Ce signal peut donc être attribué au méthylène benzylique de l'oxyde de nitrile 17. La réactivité de ce dernier a pu être précisée. Dans les mêmes conditions alcalines en présence d'acétate de sodium aucun changement n'est observé. En présence d'un tampon acétate de sodium-acide acétique la chloro-oxime ne disparaît que progressivement ; le signal de l'oxyde de nitrile est présent mais de faible intensité et disparaît progressivement aux dépens des signaux de l'acide hydroxamique O-acylé. La chloro-oxime conduit donc très rapidement à l'oxyde de nitrile en milieu alcalin et plus lentement en présence d'un tampon acétique-acétate. En absence de catalyse acide l'oxyde de nitrile réagit en tant que dipôle et se dimérise, en présence d'un catalyseur acide il réagit comme électrophile et additionne l'ion acétate (schéma 7). L'intermédiaire j n'est pas observé en RMN.



La formation intermédiaire d'un oxyde de nitrile réagissant comme électrophile ou comme dipôle selon qu'il est protoné ou non permet de rendre compte de certains résultats. En milieu anhydre l'oxyde de nitrile formé en même temps qu'un équivalent d'acide acétique serait bloqué sous forme de sel et réagirait uniquement comme électrophile (Tableau 2, entrée 1). En présence d'eau ou en milieu protique le sel serait en équilibre avec l'oxyde de nitrile libre et réagirait à la fois comme électrophile et comme dipôle (Tableau 2, entrées 2, 3, 6, 7), le caractère dipôle étant accentué en milieu alcalin (Tableau 2, entrée 4). La force de l'acide pourrait intervenir. L'absence de furoxanne dans l'éthanol avec le chlorure d'acétyle serait due à la libération d'acide chlorhydrique (Tableau 1 entrée 3, comparé à Tableau 2 entrée 6). De même en présence d'acétylène-dicarboxylate de méthyle le rendement en adduit est moins élevé avec le chlorure qu'avec l'anhydride d'acyle, ce qui est cohérent si l'addition 1-3 dipolaire, comme la dimérisation en furoxanne est une réaction de l'oxyde de nitrile non protoné.

Il est donc possible de rendre compte de l'orientation de la réaction dans certaines conditions. Par contre l'incertitude subsiste quant à la voie suivie. Les observations précédentes n'excluent pas la possibilité d'une addition de chlorure sur l'anhydride mixte b. Il ne peut être exclu non plus que l'intermédiaire j puisse perdre de l'acide acétique et conduire à l'oxyde de nitrile. Comme il sera montré plus loin l'intermédiaire n (schéma 4) perd

plus facilement de l'acide acétique que la chloro-oxime O-acétylée 10 ne perd d'acide chlorhydrique. La formation de l'oxyde de nitrile par les voies du réarrangement ou d'une attaque nucléophile reste donc possible. Cependant à l'examen des résultats obtenus en présence d'eau et dans la pyridine ces voies paraissent peu probables.

Il est remarquable qu'en présence d'eau (Tableau 1, entrée 5, Tableau 2, entrées 2, 3, 4 et 7) l'addition de celle-ci sur l'anhydride mixte b ou sur l'intermédiaire e, ce qui aurait conduit aux produits 15 ou 16 formés dans la réaction de NEF, ne soit pas observée. Sur des structures électrophiles comparables telles qu'un acide nitronique O-protoné ou une nitrone O-acylée cette addition a lieu (schéma 8).

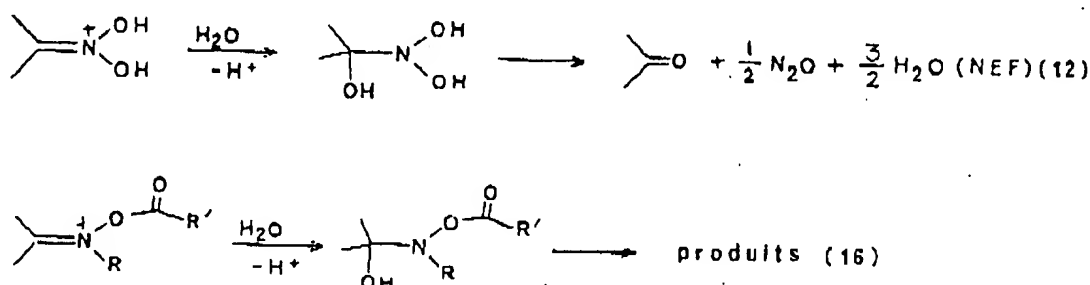


Schéma 8

Cette inertie de l'eau ne peut être en rapport avec une nucléophilie relativement plus faible car dans les conditions de la réaction de NEF et en présence de chlorure de lithium le nitronate 8 conduit à un mélange de phényl acétaldéhyde et de chloro-oxime 9. Il est donc probable que l'anhydride mixte b ou l'intermédiaire e se transforment plus rapidement en oxyde de nitrile qu'ils ne fixent un nucléophile.

Dans la pyridine le chlorure d'acétyle conduit à la chloro-oxime O-acétylée 10 (Tableau 1 entrée 7) et l'anhydride acétique à un pourcentage appréciable de cétène-oxime O-acylée 13 (Tableau 2, entrée 9). D'autre part aucune formation de furoxanne n'est observée. Ces faits peuvent s'interpréter s'il est tenu compte de l'exaltation du pouvoir acylant d'un chlorure ou d'un anhydride d'acide en présence de pyridine (17). Si cet effet s'exerce sur l'anhydride mixte ou sur l'oxyde de nitrile il conduira avec le chlorure d'acétyle à la chloro-oxime acétylée selon une des voies possibles du schéma 2 et avec l'anhydride acétique à l'intermédiaire n (schéma 4). Il est concevable que cet intermédiaire puisse perdre une molécule d'acide acétique sous l'effet de la pyridine (schéma 4). Si la voie commune du réarrangement était suivie, en présence de pyridine l'intermédiaire j devrait être acylé et la formation de la cétène-oxime O-acétylée 13 devrait donc être également observée avec le chlorure d'acétyle, ce qui n'est pas le cas. Cette voie paraît donc moins probable.

En conclusion, la formation intermédiaire d'un oxyde de nitrile réagissant soit comme dipôle, soit comme électrophile en fonction de la nature et de l'acidité du milieu permet de rendre compte de l'action du chlorure d'acétyle et de l'anhydride acétique sur le nitronate dérivé du phényl-2 nitro-éthane. Bien qu'aucune des voies conduisant aux produits observés soit exclue, celle qui conduit à un oxyde de nitrile par formation d'un anhydride mixte suivie de perte d'acide acétique paraît privilégiée par rapport à celle du réarrangement ou d'une réaction électrophile de cet anhydride. Etant donné le caractère intramoléculaire des étapes conduisant à l'oxyde de nitrile, ces conclusions ont vraisemblablement un caractère général qui reste cependant à vérifier. Il apparaît d'autre part que la formation d'un acide hydroxamique

3836

M. CHITREST et X. LUISINCHI

O-acylé par action d'un chlorure d'acide sur un nitronate n'a peut-être pas le caractère général qui lui est attribué (12, p. 463).

### Partie Expérimentale

Les points de fusion sont pris en tube capillaire et ne sont pas corrigés. Les spectres de masse (SM) sont exprimés en m/e. Les spectres IR sont effectués dans le nujol et exprimés en nombre d'ondes (cm<sup>-1</sup>). Les spectres de RMN <sup>1</sup>H sont effectués dans CDCl<sub>3</sub> avec le TMS comme référence interne, les déplacements chimiques étant exprimés en δ et les constantes de couplage en Hertz. Le rapport des produits dans les mélanges est mesuré sur les courbes d'intégration des signaux correspondants aux hydrogènes benzyliques (Tableau 3). Les chromatographies sur couche mince CCM sont effectuées sur plaque de silice (Kieselgel 60 PF) et révélées sous irradiation UV. Les chromatographies sur couche épaisse (CCE) sont effectuées sur plaque de silice (Kieselgel 60 PF) en couche d'épaisseur moyenne de 1mm et extraites par imprégnation avec du méthanol suivies de lavage avec du chlorure de méthylène. Les chromatographies sur colonne sont effectuées avec du gel de silice Davison (100-200 mesh). Pour les produits isolés par extraction la solution dans un solvant organique obtenue est, après les traitements éventuels indiqués, lavée à l'eau, séchée sur sulfate de sodium anhydre et évaporée à sec.

Nitro-1 phényl-2 éthane 7. Préparé selon la voie classique : condensation du benzaldéhyde avec le nitrométhane suivie de réduction. Deux modifications par rapport aux procédés décrits permettent d'améliorer le rendement. La condensation est effectuée, selon D.H.R. BARTON et Coll. (18), en présence d'éthylène diamine. La réduction est effectuée dans le DMSO, en présence d'acide acétique ce qui évite une condensation de type Michael entre le nitronate formé et le nitrostyrène. Avec ce substrat, dans les conditions de Meyers (19), cette condensation est importante et baisse le rendement de moitié.

Un mélange de benzaldéhyde (15,5g) de nitrométhane (40ml) et d'éthylène-diamine (150:1) sont chauffés à 90°, sous azote, pendant 6h. Le nitrométhane est éliminé par distillation laissant 13,9g (64%) de nitrostyrène. Une solution de 6g (40,3mM) de ce dernier dans 100ml de DMSO contenant 6ml d'acide acétique est additionnée de 1,5g de borohydrure de sodium ajouté par portions. Après 1h par extraction à l'éther suivie de distillation sont obtenus 5,1g (33,8mM, 84%) de nitro-1 phényl-2 éthane, identifié à un échantillon préparé selon le procédé de BACHMAN (20).

Acide phényl-acéto hydroxamique : préparé selon KJAER et coll. (21) F 144°.

Anhydride phényl-acétohydroxamique-acétique 11 : Une solution de 2g (13,24mM) d'acide phényl-acétohydroxamique dans 20ml de pyridine est additionnée de 1,25ml (13,24mM) d'anhydride acétique. Après 10mn la pyridine est évaporée. Une extraction au chlorure de méthylène et une cristallisation dans l'acétate d'éthyle fournit 2,25g (88%) d'anhydride 11. F 141-142°.

Anhydride N-acétyl phényl-acétohydroxamique-acétique 12 : Préparé selon STERMITZ et coll. (22). Liquide pour C<sub>12</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>2</sub> = 235,23, SM : 235 (M<sup>+</sup>), 193 (-CH<sub>2</sub>=C=O), 118 (C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>-CH=C=O), 91 (C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>-CH<sub>2</sub>). RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) : 2,23 s et 2,35 s (2<sup>o</sup> CH<sub>2</sub>CO) ; 3,93 s (CH<sub>2</sub> benzylique). Litt (24) (CCl<sub>4</sub>) 2,20 ; 2,32 et 3,90 ss. RMN <sup>13</sup>C : 17,8 ; 24,2 ; 42,7 ; 127,3 ; 128,6 ; 129,5 ; 132,7 ; 167,2 ; 167,7 ; 168,9. Litt (24) : 17,9 ; 24,3 ; 42,7 ; 127,4 ; 128,6 ; 129,5 ; 132,7 ; 167,2 ; 167,7 ; 169.

Sel de lithium du phényl-2 nitro-éthane (Nitronate 8) : Une solution de méthylate de lithium (31,4mM, préparée à partir de 0,22g de lithium) dans 35ml de méthanol est additionnée, sous agitation, de 4,75g (31,4mM) de nitro-1 phényl-2 éthane. Après un quart d'heure le méthanol est évaporé sous vide. Le résidu lavé deux fois à l'éther et séché fournit 4,46g (28,4mM) de nitronate 8 sous forme d'une poudre blanche qui chauffée dans un capillaire se décompose avec explosion à 197°. Dans l'éther sont récupérés 0,336g (2,38mM) de produit de départ.

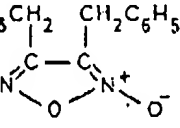
Réaction en milieu acide des solutions aqueuses ou méthanoliques du nitronate 8 en absence et en présence de chlorure de lithium : Une solution aqueuse du nitronate 8 (0,200g) est agitée avec du chlorure de méthylène. Ce dernier n'a extrait que des traces de produits. La solution aqueuse additionnée d'acide acétique se trouble. Une extraction au chlorure de méthylène fournit 0,165g (86%) de phényl-nitroéthane 7 pur.

Une solution du nitronate 8 (0,3g, 1,91mM) dans 9ml de soude 0,1N est ajoutée, sous agitation, dans un mélange de 13ml d'acide sulfurique concentré et 30ml d'eau. Une extraction au chlorure de méthylène fournit 0,1g (0,83mM, 43%) de phényl acétaldéhyde.

Une solution de 0,1g du nitronate 8 (0,66mM) dans 5ml d'eau est ajoutée, goutte à goutte, sous agitation, à une solution de 1,12g (26,4mM) de chlorure de lithium dans un mélange de 20ml d'eau et 10ml d'acide sulfurique concentré. Une extraction au chlorure de méthylène fournit un mélange de phényl acétaldéhyde et de chloro-oxime 9 dans le rapport 1/1,2 évalué par RMN sur la courbe d'intégration des signaux correspondants aux méthylènes benzyliques.

TABLEAU 3

Signaux caractéristiques en RMN  $^1\text{H}$  ( $\delta$ , TMS,  $\text{CDCl}_3$ )

Produit	Hydrogènes benzyliques	Méthyles
$\text{CH}_3\text{COOH}$		2,06 (s)
$(\text{CH}_3\text{CO})_2\text{O}$		2,18 (s)
$\text{CH}_3\text{COCl}$		2,60 (s)
$\text{C}_6\text{H}_5-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NO}_2$ <u>7</u>	3,26 (t, $J = 7\text{Hz}$ )	
$\text{C}_6\text{H}_5-\text{CH}_2-\text{C}(\text{Cl})=\text{N}-\text{O}-\text{H}$ a) <u>9</u>	3,78 (s)	
$\text{C}_6\text{H}_5-\text{CH}_2-\text{C}(\text{Cl})=\text{N}-\text{O}-\text{COCH}_3$ <u>10</u>	3,92 (s)	2,17 (s)
$\text{C}_6\text{H}_5-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-\text{OCOCH}_3$ b) <u>11</u>	3,59 (s)	2,14 (s)
$\text{C}_6\text{H}_5-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{N}(\text{OCOCH}_3)_2$ <u>12</u>	3,94 (s)	2,23 et 2,35 (2 s)
$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$  <u>6</u>	3,59 et 3,82 (2 s)	
$\text{C}_6\text{H}_5-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{N}-\text{O}^-$ <u>17</u>	3,62 (s)	
$\text{C}_6\text{H}_5-\text{CH}_2-\text{CHO}$ c) <u>15</u>	3,66 (d, 2Hz)	
$\text{C}_6\text{H}_5-\text{CH}_2-\text{C}(\text{OCH}_3)_2$ d) <u>16</u>	2,89 (d, 6Hz)	3,30 (s)

a) éliminé par lavage alcalin avec apparition des signaux de 6 ;

b) éliminé par lavage alcalin ;

c) H aldehydique  $\delta$  9,75  $J = 2\text{Hz}$  ;d) H en 1  $\delta$  4,59 ( $J = 6\text{Hz}$ )

Une solution de 0,3g (0,2mM) de phényl nitroéthane 7 dans 10ml de méthanol contenant 0,16g (4mM) de soude est versée goutte à goutte dans une solution aqueuse d'acide sulfurique (5N). Une extraction à l'éther fournit 0,238g d'un mélange de phényl acétaldéhyde 15 et de l'acétal diméthyllique correspondant 16 dans le rapport 2/3 mesuré par RMN sur les signaux correspondants aux méthylènes benzyliques (Tableau 3). Rendements : 15, 0,65mM, 32% ; 16, 0,97mM, 48%.

Une solution de 0,1g (0,66mM) de nitronate 8 dans 5ml d'eau est ajoutée goutte à goutte sous agitation à une solution de chlorure de lithium (1,12g, 24,6mM) dans un mélange de méthanol (20ml) et d'acide sulfurique concentré (10ml). Une extraction au chlorure de méthylène fournit 0,091g d'un mélange de l'acétal diméthyllique du phénylacétaldéhyde 16 et de la chloro-oxime 9 dans le rapport 1/2,5 établi par RMN. Rendements : 16 : 23%, 9 : 58%.

#### Action du chlorure d'acétyle sur le nitronate 8 (Tableau 1)

dans l'éthanol à 95° (entrée 3). Chlorure de phényl-2 acétohydroxamoyl (chloro-oxime 9)  
Une solution de 0,1g de nitronate 8 (0,63mM) dans 10ml d'éthanol à 95° est additionnée de 350 $\mu$ l (7,7 $\mu$ eq) de chlorure d'acétyle. Après 15mn le milieu dilué à l'eau et extrait au chlorure de méthylène fournit 0,1g d'un mélange 86/14 mesuré par RMN de chloro-oxime 9 et de phényl-2 nitroéthane 7. Rendements 9 : 81%, 7 : 14%. La chloro-oxime est purifiée par CCE. SM pour C<sub>8</sub>H<sub>8</sub>ONCl = 169,59 : 171 e<sup>-</sup> 169 (M<sup>+</sup>), 134 (M-35, perte de Cl), 91 (C<sub>7</sub>H<sub>7</sub> pic de base). RMN (tableau 3). IR : 3275 (OH), 1770 (large), 1660 (large), 1110, 995, 745, 705.

Dans l'éther (entrée 2). Chlorure de O-acétyl phényl-2 acétohydroxamoyl (10) : Une suspension de 0,2g (1,27mM) de nitronate 8 dans 20ml d'éther est additionnée de 409 $\mu$ l (5,7mM) de chlorure d'acétyle. Après 20h à la température ambiante le milieu est agité avec une solution aqueuse d'hydrocarbonate de sodium et extrait au chlorure de méthylène. La phase aqueuse acidifiée avec de l'acide acétique ne contient aucun produit extractible au chlorure de méthylène (absence de phényl-2 nitroéthane). La phase organique évaporée fournit 0,227g d'un mélange de chlorure de phényl-acétohydroxamoyl (chloro-oxime 9), de chlorure de O-acétyl phényl-acétohydroxamoyl 10 et d'anhydride phényl-acétohydroxamique-acétique 11, dans les rapports 9/10/11 = 24/5/3,5, déterminés par RMN. Rendements 9 : 74%, 10 : 15%, 11 : 10%. Le mélange précédent dissous dans 5ml de chlorure de méthylène et 3ml de pyridine est traité par 300 $\mu$ l de chlorure d'acétyle. Après 10mn le milieu dilué à l'eau et lavé par une solution aqueuse d'acide sulfurique fournit 0,227g d'un mélange dans lequel on identifie par RMN la chloro-oxime acétylée 10 et l'anhydride N-acétyl phényl-2 acétohydroxamique-acétique 12. Par CCE (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) sont isolés 0,152g (56%) de chloro-oxime acétylée 10. Pour C<sub>10</sub>H<sub>8</sub>O<sub>2</sub>NCl = 211,61. SM : 211, 213 (M<sup>+</sup>), 176 (M-Cl), 91 (C<sub>7</sub>H<sub>7</sub> pic de base). RMN (Tableau 3).

Dans la pyridine (entrée 7) : Une suspension de 0,3g (1,91mM) de nitronate 8 dans 15ml de pyridine est additionnée de 407 $\mu$ l de chlorure d'acétyle (3  $\mu$ eq). Après 10mn le milieu extrait au chlorure de méthylène fournit après lavages à l'eau, à l'acide sulfurique dilué et avec une solution aqueuse d'hydrocarbonate de sodium 0,48g d'un mélange de chloro-oxime acétylée 10 et de phényl-2 nitroéthane 7. Une chromatographie sur silice (chlorure de méthylène) fournit 0,253g d'un mélange de 10 et de 7 dans le rapport 13/1 mesuré par RMN soit 1,11mM de 10 et 0,12mM de 7 et 0,106g de 10 pur soit 0,5mM. Rendements : 85% de 10, 63% de 7.

Dans le deutériochloroforme suivie par RMN<sup>1</sup>H : Du deutériochloroforme agité au contact de 0,038g (0,24mM) de nitronate 8 puis décanté ne présente aucun signal. Après addition de 52 $\mu$ l (3  $\mu$ eq) de chlorure d'acétyle sont observés trois singulets à 2,60 ; 2,10 et 3,78ppm attribuables au chlorure d'acétyle, à l'anhydride acétique et à la chloro-oxime 9 (Tableau 3). Le spectre observé pendant 35mn montre un accroissement parallèle des signaux correspondants à l'anhydride acétique et à la chloro-oxime. Des signaux de faible intensité apparaissent à 3,59 ; 3,92 et 7,06ppm qui évoluent peu pendant le temps d'observation et peuvent être attribués à l'acide hydroxamique O-acétylé 11, à la chloro-oxime acétylée 10 et à de l'acide acétique. Un signal de faible intensité à 3,06ppm présent en début de réaction a disparu après 30mn et ne peut être attribué. Les signaux correspondant au phényl-2 nitroéthane sont absents.

En présence d'un seul équivalent de chlorure d'acétyle pendant les 30 premières minutes sont observables 3 singulets à 2,60 ; 2,10 et 3,78ppm attribuables au chlorure d'acétyle, à l'anhydride acétique et à la chloro-oxime acétylée 9. Au cours du temps, l'intensité du premier signal diminue et celle des deux autres augmente. Après 2h le signal à 2,60ppm a disparu. Ensuite les signaux à 2,10 et 3,78ppm diminuent d'intensité et apparaissent des singulets à 3,92ppm (chloro-oxime acétylée 10), à 3,59ppm (acide hydroxamique acétylé 11), à 3,94ppm (acide hydroxamique diacétylé 12, dont les deux signaux des méthyles sont visibles à 2,23 et 2,35ppm) et à 2,06ppm attribuable à de l'acide acétique.

Benzylidène O-acétyl-oxime 13 : Une solution de 0,5g de chloro-oxime acétylée 10 dans 15ml de pyridine est chauffée à 65° pendant 2h. La pyridine est évaporée et le résidu dissous dans du chlorure de méthylène. Après lavage à l'acide sulfurique dilué sont obtenus 0,376g (90%) de dérivé 13 liquide contenant une trace de furoxanne 6 (R<sub>1</sub> = CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>). Le dérivé 13 est purifié par chromatographie sur silice (chlorure de méthylène-hexane). Liquide Eb 150°/0,5mm. SM pour C<sub>10</sub>H<sub>8</sub>O<sub>2</sub>N = 175,17 : 175 (M<sup>+</sup>). 133 (-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>O, pic de base). 115, 105, 89, 77. RMN<sup>1</sup>H : 2,17 s (CH<sub>3</sub>), 6,45 s (CH), 7,57 m (H aromatiques). RMN<sup>13</sup>C (CHCl<sub>3</sub>) : 20,3 (CH<sub>3</sub>), 62,8 (CH) ; 116,1 (C) ; 127,8 ; 129,2 ; 130,3 ; 131,9 (Ar) ; 168,8 (CO).



Dibenzyl furoxanne 6 ( $R_1 = C_6H_5-CH_2$ ) : Une solution de 0,3g de chloro-oxime 9 dans 20ml de chlorure de méthylène est agitée avec une solution aqueuse de soude à 10%, puis lavée à l'eau. L'évaporation du solvant laisse 0,211g de furoxanne 6 brut qui est cristallisé dans un mélange acétate d'éthyle-hexane (1/1). F 71-72° Litt (23) F 75°. SM pour  $C_{16}H_{14}N_2O_2 = 266,27$ . SM : 266 ( $M^{+}$ ), 91 (pic de base). IR : 1590, 1600. RMN  $^1H$  voir Tableau 3.

#### Action de l'anhydride acétique sur le nitronate 8 (Tableau 2).

Dans l'éther (entrées 1 et 2) : Une suspension de 0,3g de nitronate 8 dans 15ml d'éther est additionnée de 541 $\mu$ l (3 éq) d'anhydride acétique. Après 65h la solution étherée est agitée pendant 10mn au contact d'une solution aqueuse d'hydrocarbonate de sodium. Une extraction au chlorure de méthylène fournit 0,406g d'un mélange d'acide hydroxamique diacétylé 12 et de phényl-2 nitroéthane 7 dans le rapport 5,6/1 mesuré par RMN. Rendements : 12 : 87% ; 7 : 14%.

Une suspension de 0,2g de nitronate 8 dans 20ml d'éther est additionnée de 541 $\mu$ l (4,5 éq) d'anhydride acétique. Après 10mn l'éther est agité au contact de 10ml d'eau. Une extraction au chlorure de méthylène fournit 0,21g d'un mélange de phényl-2 nitroéthane 7, de furoxanne 6 ( $R_1 = C_6H_5-CH_2$ ) et d'acide hydroxamique acétylé 11 dans les rapports 1/1,7/2,5 mesurés par RMN. Rendements : 7 : 17% ; 6 : 38%, 11 : 44%.

Dans le deutériochloroforme suivie par RMN  $^1H$  : Une suspension de 0,04g de nitronate 8 dans 0,5ml de deutériochloroforme est additionnée de 72 $\mu$ l (3 éq) d'anhydride acétique et suivie par RMN. Quatre singulets apparaissent progressivement attribuables à l'acide acétique, à l'acide hydroxamique monoacétylé 10, à l'oxyde de nitrile 17, à l'acide hydroxamique diacétylé 11 et au phényl-2 nitroéthane 7. Pendant les 65 premières minutes ces signaux augmentent d'intensité à l'exception du signal à 3,82ppm qui reste d'intensité égale, faible. Au bout de 2h, ce signal a disparu et le signal à 3,94ppm augmente d'intensité aux dépens du signal à 3,59ppm. Après 2 jours restent seuls observables les signaux à 2,06, 3,94 et 3,26ppm.

Dans les mêmes conditions après 18mn la suspension deutériochloroformique est agitée avec de l'eau, le nitronate se solubilise. Le signal à 3,82ppm augmente fortement d'intensité. Au cours du temps ce signal diminue progressivement aux dépens du signal à 3,59ppm dû à l'acide hydroxamique acétylé 11. Après 1h30mn le spectre n'évolue plus de façon appréciable, cependant un signal reste observable à 3,82ppm. La solution deutériochloroformique est agitée avec une solution de soude à 10%. Le pic à 3,59ppm diminue fortement d'intensité et il reste deux singulets d'intensités égales à 3,59 et 3,82ppm attribuables au furoxanne 6 ( $R_1 = C_6H_5-CH_2$ ). Si l'addition d'eau est suivie d'addition d'acide acétique, le signal à 3,82ppm disparaît pratiquement complètement aux dépens du signal à 3,59ppm.

#### Reaction de la chloro-oxime 9 en milieu alcalin (en présence et en absence d'acétate de sodium) et en présence d'un tampon acide acétique-acétate de sodium

Une solution deutério-chloroformique de la chloro-oxime 9 est agitée avec une solution aqueuse de soude puis observée par RMN  $^1H$ . Le singulet à 3,78ppm caractéristique de la chloro-oxime disparaît immédiatement aux dépens de deux singulets à 3,82ppm de forte intensité et à 3,59ppm de faible intensité. Au cours du temps les deux signaux s'égalisent. L'oxyde de nitrile (3,82ppm) se dimérise conduisant au furoxanne (3,59 ; 3,82ppm). En présence d'acétate de sodium une évolution identique est observée avec une légère différence, le signal à 3,82ppm étant dédoublé (allure de singulet élargi avec 2 pics au sommet). Le pic à champ fort prépondérant au début de réaction diminue au dépens du pic à champ faible au cours du temps ce qui confirme le passage de l'oxyde de nitrile au furoxanne. Aucun signal n'apparaît dans la région des acétyles, ce qui établit la non-addition de l'anion acétate sur l'oxyde de nitrile. Si la solution deutério-chloroformique de la chloro-oxime est additionnée d'acide acétique un singulet à 2,06ppm caractéristique de l'acide acétique est observé et le spectre n'évolue pas de façon appréciable. Si la solution deutério-chloroformique de la chloro-oxime est agitée avec une solution aqueuse contenant deux équivalents d'acide acétique et deux équivalents d'acétate de sodium, le signal à 3,76ppm caractéristique de la chloro-oxime ne disparaît pas immédiatement, mais progressivement aux dépens de deux singulets, l'un toujours de faible intensité à 3,82ppm (oxyde de nitrile) et l'autre croissant régulièrement à 3,59ppm attribuable à l'acide hydroxamique acétylé 11.

#### Réactions en présence d'acétylène-dicarboxylate de méthyle

A partir de la chloro-oxime 9 : Une solution de 0,239g de chloro-oxime 9, préparée à partir du nitronate 8 selon le procédé précédemment décrit, dans 80ml de chlorure de méthylène est additionnée de 0,3g (2,11mM, 1,66 éq) d'acétylène-dicarboxylate de méthyle et agitée au contact d'une solution aqueuse de soude à 10%. Le traitement de la solution chloro-méthylénique fournit 0,409g d'un mélange qui est analysé et dosé par RMN. Il contient de l'adduit 14 (Intégration du méthylène 18,5, soit 1,05mM, 82,5%) et de l'acétylène dicarboxylate de méthyle (Intégration des méthyles 45, soit 0,85mM. Une séparation par CCE fournit 0,219g d'adduit 14 (63%), F (éther) : 46-47°. Analyse  $C_{14}H_{12}NO_5$  : 275,24. Calc C : 61,09 ; H : 4,73 ; N : 5,09 ; Tr C : 61,28 ; H : 4,65 ; N : 5,15. SM : 275 ( $M^{+}$ ). 215, 157, 129, 91 (pic de base). IR : 1740, 1675 (faible), 1300, 1050. RMN  $^1H$  : 3,71 et 3,91  $\delta$ s ( $COOCH_3$ ) ; 4,18  $\delta$  ( $CH_2$ ) ; 7,21  $\delta$  (phényle).

A partir du nitronate 8 : Une suspension de 0,2g (1,27mM) de nitronate 8 dans 20ml d'éther contenant 0,181g (1,27mM) d'acétylène-dicarboxylate de méthyle, est additionnée de 272ul (3 6q) de chlorure d'acétyle. Après 18h30mn à la température ambiante une extraction au chlorure de méthylène fournit 0,302g d'un mélange contenant l'adduit 14, la chloro-oxime 9 et l'acétylène-dicarboxylate de méthyle. Le produit brut est traité par un mélange anhydride acétique-pyridine-chlorure de méthylène. Après 1h un lavage à la soude diluée suivi d'un lavage à l'acide sulfurique dilué fournit 0,275g d'un mélange de l'adduit 14 et de la chloro-oxime acétylée 10 dans le rapport 27/73 mesuré sur le spectre de RMN du mélange (rapport des signaux correspondants au méthylène de l'adduit et à l'acétyle de 10). Rendements 14 : 25%, 10 : 68%.

Une suspension de 0,1g (0,64mM) de nitronate 8 dans 10ml d'éther contenant 0,091g (78ul, 0,64mM) d'acétylène-dicarboxylate de méthyle, est additionnée de 1,81ul (3 6q) d'anhydride acétique. Après 3h à la température ambiante, une extraction au chlorure de méthylène fournit 0,157g d'un mélange. Celui-ci est analysé et dosé par RMN. Il contient du phényl-2 nitroéthane (intégration d'un méthylène : 12, soit 0,23mM, 36%), de l'adduit (intégration du méthylène : 19,5, soit 0,38mM, 59%) et de l'acétylène dicarboxylate de départ (intégration des méthyles : 18, soit 0,12mM, 19%).

Remerciements : Nous remercions le Prof. D.H.R. BARTON pour l'intérêt avec lequel il a suivi ce travail et les fructueuses discussions que nous avons eues à ce sujet.

### Bibliographie

1. a) J. Kissel, Ber., 15, 727 (1882). - b) J.U. Nef, Ber., 29, 1221 (1896). - c) L.W. Jones, Am. Chem. J., 20, 1 (1898). - d) M.A.F. Holleman, Rec. Trav. Chim., 15, 359 (1896). - e) M.A. Van Raalte, Rec. Trav. Chim., 15, 359 (1896).
2. R.H. Teras et W.E. Mc Ewen, J. Amer. Chem. Soc., 76, 580 (1954).
3. A. Mc Killop et R.J. Kobylecki, Tetrahedron, 30, 1365 (1974).
4. H. Wieland et Z. Kitasato, Ber., 62, 1250 (1929).
5. K. Harada, E. Kaji et S. Zen, Chem. Pharm. Bull (Japon), 28, 3296 (1980).
6. P. Rajagopalan et C.N. Talaty, Tetrahedron Letters, 2101 (1966).
7. G. Zinner et H. Gunther, Angewandte Chemie, 76, 440 (1964).
8. G. Bianchi, R. Gandolfi et P. Grunanger, The Chemistry of Functional Groups - Supplément C. Ed. S. Patai et Z. Rappoport, John Wiley and Sons (1983).
9. C.D. Nenitzescu et D.A. Isacescu, Bull. Soc. Chim. Romania, 14, 53 (1932), C.A. 27, 164 (1933).
10. a) M.M. Siddiqui, F. Ahmad, S.M. Osman, J. Chem. Res. Synop., 186 (1984). - b) K. Uhle, A. Kinting, GER (East) 112135 Chem. Abstr., 84, 90295 m, (1976).
11. L. Bauer et O. Exner, Angew. Chem. Internat. Edit, 13, 376 (1974).
12. A.T. Nielsen, The Chemistry of the nitro and nitroso groups, H. Feur. Ed., 1970, Interscience publishers.
13. G. Wettermark, The chemistry of the carbon-nitrogen double bond, S. Patai Ed., 1970, Interscience publishers, p. 583.
14. K.J. Dignam, A.F. Hegarty et P.L. Quain, J. Org. Chem., 43, 388 (1978).
15. G. Just et K. Dahl, Tetrahedron, 24, 5251 (1968).
16. M. Cherest et X. Lusinchi, Bull. Soc. Chim. (France), 227 (1984) et références citées.
17. R. Delaby, T. Tsatsas et X. Lusinchi, C. R. Acad. Sc., 1242, 2644 (1956).
18. A. Kiniven, The chemistry of acyl halides, S. Patai Ed., 1972, Interscience Publishers.
19. D.H.R. Barton, W.B. Motherwell et S.Z. Zard, Bull. Soc. Chim. (France), 11, 61 (1983).
20. A.I. Meyers et J.C. Sircar, J. Org. Chem., 32, 4134 (1967).
21. C.B. Bachman et R.J. Maleski, J. Org. Chem., 37, 2810 (1972).
22. A. Kjaer, I.K. Larsen et P. Sivertsen, Acta Chem. Scand., B31, 415 (1977).
23. F.R. Stermitz et D.W. Neiswander, Tetrahedron, 31, 655 (1975).
24. J. Bougault et J. Robin, Ann. Chem., 16, 83 (1921).
25. J. Guillaumet, P. Demerseman, J.M. Clavel, R. Royer, N. Platzer et C. Brevard, Tetrahedron, 36, 2459 (1980).

REFERENCE COUNT:

2

THERE ARE 2 CITED REFERENCES AVAILABLE FOR THIS RECORD. ALL CITATIONS AVAILABLE IN THE RE FORMAT

L13 ANSWER 3 OF 3 HCAPLUS COPYRIGHT 2003 ACS  
 1998:635184 HCAPLUS

ACCESSION NUMBER:

130:151

DOCUMENT NUMBER:

TITLE:

Structural requirements for arachidonylethanolamide interaction with CB1 and CB2 cannabinoid receptors: pharmacology of the carbonyl and ethanolamide groups

AUTHOR(S):

Berglund, B. A.; Boring, D. L.; Wilken, G. H.; Makriyannis, A.; Howlett, A. C.

CORPORATE SOURCE:

Department of Pharmacological and Physiological Science, St Louis University School of Medicine, St Louis, MO, 63104, USA

SOURCE:

Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids (1998), 59(2), 111-118

CODEN: PLEAEU; ISSN: 0952-3278

PUBLISHER:

Churchill Livingstone

DOCUMENT TYPE:

Journal

LANGUAGE:

English

AB

Analog of arachidonylethanolamide (anandamide) were prepd. to investigate the structural requirements for ligand binding to and activation of the CB1 and CB2 cannabinoid receptors. The importance of the presence and the placement of the carbonyl was examd. with analogs lacking the carbonyl or with the carbonyl amide order reversed. The presence and location of the carbonyl is essential for high-affinity binding to both cannabinoid receptor subtypes, and for detn. of signal transduction via G-proteins. Me groups were substituted on the 1'- and 2'-positions of arachidonylethanolamide and the significance of chirality was examd. Stereochem. differences in the ethanolamide group influence the affinity for both cannabinoid receptor subtypes and the signal transduction capabilities of the methanandamide derivs.

IT

215818-35-2P

RL: BAC (Biological activity or effector, except adverse); BPR (Biological process); BSU (Biological study, unclassified); SPN (Synthetic preparation); BIOL (Biological study); PREP (Preparation); PROC (Process) (structural requirements for arachidonylethanolamide interaction with CB1 and CB2 cannabinoid receptors in relation to pharmacol. of carbonyl and ethanolamide groups and activation of signal transduction)

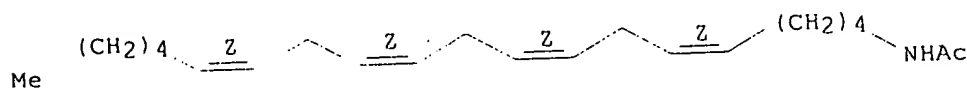
RN

215818-35-2 HCAPLUS

CN

Acetamide, N-(5Z,8Z,11Z,14Z)-5,8,11,14-eicosatetraenyl- (9CI) (CA INDEX NAME)

Double bond geometry as shown.



REFERENCE COUNT:

19

THERE ARE 19 CITED REFERENCES AVAILABLE FOR THIS RECORD. ALL CITATIONS AVAILABLE IN THE RE FORMAT